

## Human Menopausal Gonadotropin으로 과배란유도된 월경주기에서의 혈청 $\beta$ -endorphin에 관한 연구\*

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

김정구 · 문신용 · 장윤석 · 이진용

### Serum $\beta$ -endorphin during Human Menopausal Gonadotropin- Hyperstimulated Menstrual Cycles

Jung Gu Kim, M.D., Shin Yong Moon, M.D., Yoon Seok Chang, M.D.  
and Jin Yong Lee, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Seoul National  
University, Seoul, Korea*

#### = Abstract =

It has been reported that endogenous opioid peptides play a role in the control of the reproductive function.

The goal of this study was to evaluate changes in the serum levels of  $\beta$ -endorphin during hyperstimulated menstrual cycle and their relationship to serum prolactin levels.

Serum  $\beta$ -endorphin and prolactin levels were measured during menstrual cycles of 10 normal cyclic women hyperstimulated by human menopausal gonadotropin (HMG) and of 10 women by clomiphene/HMG among in vitro fertilization candidates.

The results were summarized as follows.

1. In clomiphene/HMG hyperstimulated menstrual cycle the mean serum  $\beta$ -endorphin level increased significantly on 2 day before aspiration of oocyte compared to basal level and reached maximum level on 1 day after aspiration.
2. There was a significant peak of the mean serum  $\beta$ -endorphin level on 1 day before aspiration in HMG hyperstimulated menstrual cycle.
3. On the same day from aspiration, there was no significant differences in the mean serum  $\beta$ -endorphin levels between HMG and clomiphene/HMG hyperstimulated cycles.
4. No significant correlation was noted between serum  $\beta$ -endorphin levels and prolactin levels

#### 서 론

내인성 opioid 물질이 발견된 이래 생식내분비학적면에서 월경주기에 opioid 물질의 관여에 대한 상당한 증거가 축적되어 왔다. 이중  $\beta$ -endorphin은 시상하부수준에서 gonadotropin releasing hormone (이하 GnRH로 약함) 분비조

절에 의하여 luteinizing hormone (이하 LH로 약함) 분비에 억제작용을 한다고 알려져 있는데(Jewelewicz, 1984) 월경주기의 시기에 따라 그 작용정도가 다르다. Opioid 물질의 길항제인 naloxone을 정상적으로 배란하는 여성에 투여한 실험에서 배란주위시기 및 황체에 혈청 LH치가 증가되나 난포기초기에는 LH의 변화가 없다고 한다(Quigley, et al., 1980; Blanks-tein, et al., 1981). 이와 관련하여 실험쥐에서 발정주기에 따른 시상하부 및 뇌하수체의  $\beta$ -

\*90년도 서울대학교병원 특선연구비 보조로 이루어진 것임

endorphin양의 변화가 보고되었고(Knuth, et al., 1983)원숭이 뇌하수체-문맥 혈류내의  $\beta$ -endorphin 농도가 난포기 중반-후반기 및 황체에 높고 월경시에 검출되지 않았다고 한다(Wehrenberg, 1982). 인간에서도 정상월경주기를 가진 여성의 경우와 무배란성 불임환자에서 배란유도된 경우에 배란주위 시기에 말초혈액내  $\beta$ -endorphin 농도가 변화 한다고 보고되고 있으나(Vrbicky, et al., 1982;Laatikainen, et al., 1985;Petraglia, et al., 1986; 김등 1989; James-Chuong, et al., 1989;Comitini, et al., 1989) 배란유도제를 사용하여 과배란유도된 정상월경주기의 여성에서의 보고는 거의없다. 한편  $\beta$ -endorphin을 포함하는 세포체들이 발견되는 내측기저 시상하부와 정상핵에는 prolactin분비의 조절인자인 dopamine이 풍부하여(Jewelewicz, 1984) 이런 인자간의 밀접한 해부한 근접성이 기능적 상호작용에 대한 가능성 을 시사한다.

이에 저자들은 human menopausal gonadotropin (이하 HMG로 약함) 및 clomiphene/HMG로 과배란유도된 정상월경주기 여성에서 혈청  $\beta$ -endorphin의 변화유무와 혈청 prolactin과의 상호관계를 조사하고자 본 연구를 기획하였다.

## 대상 및 방법

서울대학교병원 산부인과 시험관아기 클리닉에 등록이 되어 시술예정인 정상배란성 월경주기를 가진 불임증 환자중 임의 추출된 20명을 대상으로 하였다. 이중 10명은 HMG로 과배란유도하였고(HMG군) 다른 10명에서 clomiphene/HMG를 사용하였다(clomiphene/HMG군). HMG군은 월경주기 제3일째부터 HMG 150 units를 근육주사하기 시작하였으며 그후는 이미 보고한바와 같이(이등 1986) 자궁경부 점액 상태, 혈청 17  $\beta$ -estradiol, 초음파단층촬영상 난포성장 상태에 따라 HMG의 주사용량 및 주사 중단시기를 결정하였는데 마지막 HMG 주사후 50시간에 human chorionic gonadotropin (이하 HCG로 약함) 10,000 units를 근육주사하였다. Clomiphene/HMG군은 월경주기 제5일부터 제9일까지 clomiphene citrate 100 mg/일 투여하고 제9일부터 HMG 150 units를 근육주사하였는데 이미 보고한 방법에 의한 반응도에 따라 HMG 용량, HCG 투여시

기를 결정하였으며(이등 1986, 1988) HCG는 10,000 units 근육주사하였다. 모든환자에서 HCG 근육주사한지 36시간후에 난자흡인을 시행하였다.

말초혈액내  $\beta$ -endorphin의 주간변화(Dent, et al., 1981)를 막기위하여 모든환자에서 오전 8-9시에 일률적으로 채혈하였다. 혈액은 월경주기 제 3-5일에 1회, 월경주기 제 7-9일부터 난자흡인후 제1일까지 매일 1회씩 채취되었다. 채혈직후 원심분리한 다음 즉시 혈청을  $-20^{\circ}\text{C}$ 에 냉동보관후 일시에 모든 검체에서 방사면역 측정법을 사용하여  $\beta$ -endorphin, prolactin을 측정하였다. 혈청  $\beta$ -endorphin은  $I^{125}$ - $\beta$ -endorphin kit (New England Nuclear, Boston, MA)을 이용하여 이미 보고한것과(Kim, et al., 1985) 동일한 방법으로 측정하였는데 이 계측의 민감도는 1pg/0.1ml이었으며 intraassay variance는 11%이었고 실험에 사용한  $\beta$ -endorphin 항체는  $\beta$ -lipotropin과 50% 정도 교차반응을 보이나  $\alpha$ -endorphin, leucine enkephalin, methionine enkephalin,  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone과의 교차반응도는 0.01%이하이었다. 혈청 prolactin의 측정을 위하여 prolactin RIAbead kit (Abbott Laboratories, Diagnostic Division)을 사용하였는데 그 민감도는 0-3000ng/ml이었으며 intraassay variance는 5%이었다.

## 결 과

연구결과 얻어진 혈청 호르몬치는 난자흡인을 시행한 날을 기준점인 제 0일로 하여 처리하였다.

HMG 과배란군에서 혈청  $\beta$ -endorphin치는 제4일에서부터 점차 증가하여 제-1일에 최고치인  $87.43 \pm 8.82\text{pg/ml}$ 에 도달후 다시 저하하는 양상을 보였는데 제-1일에서 평균혈청  $\beta$ -endorphin치는 제-(11-8)일의 것과 유의한 차이가 있었다( $p < 0.02$ ). Clomiphene/HMG군에서도 혈청  $\beta$ -endorphin치는 제-2일에 제-(11-8)일보다 유의하게 증가후( $p < 0.01$ ) 감소하였다가 다시 제+1일에 최대치에 도달하였다. 난자흡인전 각시기에서의 혈청  $\beta$ -endorphin치는 HMG군과 clomiphene/HMG군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 2, Fig. 1 참조).

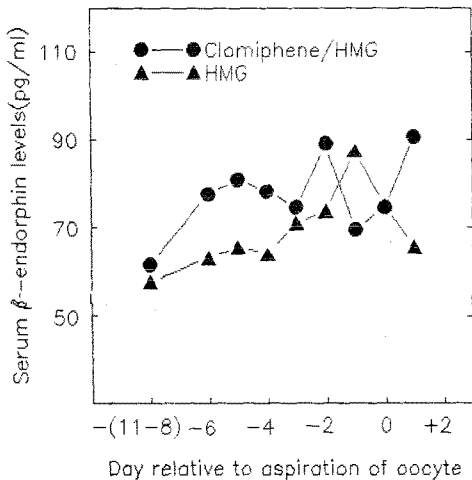
혈청 prolactin의 경우 HMG군에서 제-(11-8)일에  $13.09 \pm 4.06\text{ng/ml}$ 로서 제-5일부터 유의하게 증가하는 양상을 보여( $p < 0.01$ ) 제0일에

**Table 1.** The mean  $\pm$ S.E of  $\beta$ -endorphin and prolactin levels in the periovulatory period of 10 clomiphene/HMG hyperstimulated ovulatory cycles.

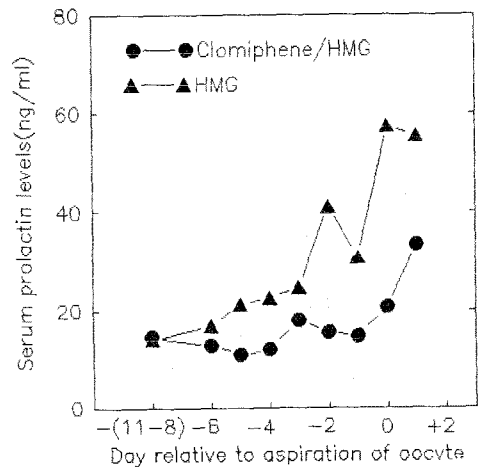
	Day relative to aspiration of oocyte					
	-4	-3	-2	-1	0	+1
$\beta$ -endorphin (pg/ml)	78.10 $\pm$ 11.51	74.60 $\pm$ 7.32	89.0 $\pm$ 5.81	69.50 $\pm$ 14.52	74.60 $\pm$ 8.87	90.60 $\pm$ 10.4
Prolactin (ng/ml)	11.96 $\pm$ 1.48	18.0 $\pm$ 14.24	15.72 $\pm$ 2.55	14.86 $\pm$ 2.58	20.67 $\pm$ 3.81	33.51 $\pm$ 7.78

**Table 2.** The mean  $\pm$ S.E of  $\beta$ -endorphin and prolactin levels in the periovulatory period of 10 HMG hyperstimulated ovulatory cycles.

	Day relative to aspiration of oocyte					
	-4	-3	-2	-1	0	+1
$\beta$ -endorphin (pg/ml)	63.83 $\pm$ 8.44	70.86 $\pm$ 12.10	73.63 $\pm$ 9.96	87.43 $\pm$ 8.82	75.0 $\pm$ 7.40	65.40 $\pm$ 11.2
Prolactin (ng/ml)	22.56 $\pm$ 1.90	24.77 $\pm$ 2.94	41.17 $\pm$ 12.79	30.84 $\pm$ 3.06	57.51 $\pm$ 11.53	55.58 $\pm$ 12.9



**Fig. 1.** The mean serum  $\beta$ -endorphin levels in HMG and clomiphene/HMG hyperstimulated menstrual cycles.



**Fig. 2.** The mean serum prolactin levels in HMG and clomiphene/HMG hyperstimulated menstrual cycles.

최고치에 도달하였고 clomiphene/HMG군에서는 제-1일까지 큰 변화가 없다가 증가하기 시작하여 제+1일에 최대치에 도달하였는데 이는 제-(6-4)일의 것과 유의한 차이가 있었다( $p < 0.05$ ). 제-(4-5)일과 제-(1-0)일에서 HMG군의 평균혈청 prolactin치는 clomiphene/HMG군의 것보다 유의하게 높았다( $P < 0.05$ ) (Fig. 2, Table 1.2 참조). HMG군과 clomiphene/HMG군에서 혈청  $\beta$ -endorphin치와 prolactin치 사이에 유의한 상관관계가 없었다.

## 고 찰

말초혈액내  $\beta$ -endorphin의 존재가 증명된 이래 (Nakao, et. al., 1978; Wordlaw, et. al., 1979) 중추신경계에서의  $\beta$ -endorphin양처럼 월경주기에 따른 변화 가능성을 보기 위하여 혈청 또는 혈장에서  $\beta$ -endorphin이 측정되었다. 정상여성의 경우 황체기 및 난포기에서의 혈장  $\beta$ -endorphin 농도는 유의한 차이가 없다고 하나 (Furuhashi, et. al., 1984) Vrbcicky등(1982)에 의하

여 배란일 주위에 혈청  $\beta$ -endorphin 농도의 변화 가능성이 시사되었다. 정상월경주기를 가진 여성에서의 혈장  $\beta$ -endorphin치는 Lautikainen 등(1985)은 LH 정점후 제1일에, Petraglia 등(1986), Comitini 등(1989)은 혈장 LH치의 증가 전 제 2-3일에 최대치에 도달한다고 하였으며 James-Chuong 등(1989)은 LH 정점 전후 제1일 사이에 혈장  $\beta$ -endorphin의 유의한 차이는 없었다고 하였다. 저자 등(1988)도 배란일을 초음파상 난포위축이 발견된날로 정의했을때 혈청  $\beta$ -endorphin이 배란일 제-1일에 최대치 도달한다는 것을 이미 발표하였다. 시험관아기 프로그램에서 다수의 난자를 채취하기 위하여 정상월경주기를 가진 여성에서 HMG 또는 clomiphene/HMG로 과배란유도한 경우에도 각각 난자흡인전 제-1일, 난자흡인후 제+1일에 혈청  $\beta$ -endorphin치가 최대치에 도달되는 것이 본 연구에서 관찰되었다.

혈청  $\beta$ -endorphin이 배란일 주위에 증가하는 기전 및 분비되는 장소는 확실하지 않다. 스트레스가 뇌하수체에서  $\beta$ -endorphin의 분비를 증가시킨다고 알려져 있지만은(Guillemin et al., 1977; 정등 1987) 배란일 주위에 혈장  $\beta$ -endorphin의 변화와 함께 혈장 cortisol의 유의한 변화가 일어나지 않으므로 스트레스가 관여할 가능성은 적다. 그러나 혈장  $\beta$ -endorphin 및 cortisol의 기저치가 dexamethasone에 의하여 저하된다는 Comitini 등(1989)의 결과는 혈장  $\beta$ -endorphin이 뇌하수체-부신축의 영향을 일부 받는다는 것을 시사한다. 난소절제술이 시행된 여성, 폐경기 여성에서의 혈장  $\beta$ -endorphin치가 가입정상간강여성의 것보다 낮다는 점(Genazani, et al., 1981), 난소절제술이 시행된 실험쥐의 경우 혈장 및 뇌하수체전엽의  $\beta$ -endorphin양이 감소되나 estrogen 치료로 회복이 된다는 점(Petraglia, et al., 1982), 난소절제술이 시행된 부인에서 naloxone 유도 LH 증가가 나타나지 않고 estrogen 및 progesterone 치료로 그 반응이 나타난다는 점(Shoupe, et al., 1985), progesterone이 내인성 opioid 물질의 작용을 증가시키는데 시기적으로 난소황체에서 progesterone이 분비되기 시작하는 시기에 혈청  $\beta$ -endorphin의 증가가 나타난다는 점등으로 볼때 생식선 스테로이드가 중요한 역할을 할 수 있다.  $17\beta$ -estradiol이 dexamethasone의 뇌하수체  $\beta$ -endorphin 합성 유리에 대한 억제작용에 영향을 주지못하므로(Simontov, 1980) 이

런 생식선 스테로이드는 시상하부에 작용하는  $\beta$ -endorphin양을 조절한다고 생각될 수 있다. 그 이외에 naloxone 투여후 혈장 LH치 증가정도가 LH의 기저치에 상관되므로(Lim, et. al., 1983) LH 기저치가 혈장  $\beta$ -endorphin치에 영향을 줄 수 있다. 한편 Comitini 등(1989)은 dexamethasone을 투여한 여성에서 배란일 주위에 혈장  $\beta$ -endorphin의 최대치가 유지된다는 것을 관찰하여 dexamethasone에 민감하지 않은 다른 장소로부터  $\beta$ -endorphin이 유래될 수 있다고 하였다. 최근 생쥐, 인간, 양의 난소에서  $\beta$ -endorphin 분비세포가 관찰되었다(Lightman, et. al., 1981; Lim, et. al., 1983; Shaha, et. al., 1984; 김등, 1988). HMG 및 HCG로 치료시 생쥐의 난소내에서 면역학적으로 염색될 수 있는  $\beta$ -endorphin이 증가된다고 한다(Shaha, et. al., 1984). 또한 난포액내  $\beta$ -endorphin 농도가 10-15배 혈장치보다 높고(Fatma, et. al., 1986) 배란일주위에 난포액내  $\beta$ -endorphin 농도가 가장 높다는 점등으로(Petraglia, et. al., 1985) 말초혈액내  $\beta$ -endorphin은 난소에서 유래된다고 생각될 수도 있다.

최근 배란, LH surge, opioid 물질의 연관성을 시사하는 보고들이 발표되고 있다. morphine은 쥐에서 LH surge전에 일어나는 뇌하수체 GnRH 수용기의 조절을 통하여 LH surge를 차단하며 이런 결과는 naloxone에 의하여 회복된다고 한다(Barkan, et. al., 1983). Gabriel 등(1986)은 난소절제술후 estrogen 및 progesterone을 투여하고 있는 쥐에서 LH surge전에 naloxone을 줄 경우 LH 분비가 자극되나 LH surge중에는 naloxone의 효과가 감소되는 것으로 볼때 내인성 opioid 신경원이 LH surge에 관여할 수 있다고 주장 하였다. Rossmonith 등(1988)은 정상 배란일에서 보이는 혈청  $17\beta$ -estradiol치가 유지되는 여성에서 naloxone 투여후 혈청 LH치가 LH surge 비슷한 수준으로 증가되는것을 관찰하였다. 또한 이차성 무월경을 가진 환자에서 HMG 또는 follicle stimulating hormone으로 치료전에는 배란일 주위에 naloxone 투여후 혈장 LH치의 변화가 없으나 치료후에 배란이 일어나는 환자에서는 naloxone 유도 LH 증가가 초래된다고 보고되고 있다(Nappi, et. al., 1987). 한편 정상건강여성에게 경구피임제를 투여하여 배란을 차단하는 경우 혈장 LH surge가 사라지는것과 함께 혈장  $\beta$ -endorphin의 정점도 사라지는것이 관찰되었다(Comitini, et. al.,

1989). 또한 무배란증을 가진 환자에서 혈장  $\beta$ -endorphin의 월경주기에 따른 변화가 없으며, GnRH, HMG로 배란유도하여 배란이 일어나는 경우는 배란전 2-4일에 혈장  $\beta$ -endorphin의 정점이 발견되나 배란이 안 일어난 경우는 그런 정점이 없었다고 한다(Petraglia, et. al., 1986).

저자들의 연구에서 HMG로 과배란을 유도한 경우에 배란일 주위에 현저하게 혈청 prolactin치가 증가되었는데 이는 정상배란성 월경주기에서의 Robyn등(1977)의 성적과 유사하다. 한편 성선자극호르몬을 사용하여 배란유도가 시행된 무배란증 여성에서도 prolactin 분비의 증가가 보고되었다(Epstein, et. al., 1975; McNeilly, et. al., 1974). 임신중에 estrogen 분비증가에 따른 prolactin의 분비가 증가되고(Jaffet, et. al., 1973; Rigg, et. al., 1977) estrogen을 투여 받는 폐경기여성에서 prolactin 분비가 증가된다는(Robyn, et. al., 1976)점은 내인성 및 외인성 estrogen이 prolactin 분비에 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다. 이런 관점으로 볼때 HMG 과배란유도 주기에서 흔히 관찰되는 고농도의  $17\beta$ -estradiol 환경이 prolactin 분비증가를 초래하였다고 할 수도 있다.

한편  $\beta$ -endorphin을 인간에 투여한 경우 prolactin 분비를 유도한다는 보고(Reid, et. al., 1981)가 있지만 저자들의 성적에서는 혈청  $\beta$ -endorphin과 prolactin의 유의한 상관관계가 없었는데 이는 정상여성에게 naloxone을 대량 투여해도 prolactin 분비에 영향을 미치지 않았다고 하는 대부분의 학자(Grossman, et. al., 1981; Martin, et. al., 1979; Morley, et. al., 1980)의 견해에 부합된다. 앞으로 배란주위 시기에 일어나는 혈청  $\beta$ -endorphin과 prolactin증가의 의미, 그 기전 및 말초 혈액내  $\beta$ -endorphin의 근원등에 대하여 더욱 연구가 필요한 것으로 사료된다.

## 결 론

과배란유도 월경주기에서 혈청  $\beta$ -endorphin의 동태와 혈청 prolactin과  $\beta$ -endorphin의 상호관계를 알아보고자 HMG 과배란유도월경주기군 10명, clomiphene/HMG 과배란월경주기군 10명 총 20명에서 혈청  $\beta$ -endorphin과 prolactin을 방사면역방법을 사용하여 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Clomiphene/HMG군에서 혈청  $\beta$ -endor-

phin치는 난자흡인전 제-2일에 기저치에 비하여 유의한 증가를 보인후 감소하였다가 제+1일에 최대치에 도달하였다.

2. HMG군에서도 혈청  $\beta$ -endorphin치는 난자흡인전 제-4일에서부터 점차 증가하여 난자흡인전 제-1일에 기저치에 비하여 유의한 변화양상을 보였다.

3. 양군의 난자흡인전 각시기에서의 평균 혈청  $\beta$ -endorphin치는 유의한 차이가 없었다.

4. 양군에서 혈청  $\beta$ -endorphin는 혈청 prolactin과 유의한 상관관계가 없었다.

## 인 용 문 헌

- Barkan A, Regiani S, Duncan J, Papavasiliou S, Marshall J.C: Opioids modulate pituitary receptors for gonadotropin-releasing hormone. *Endocrinology* 1983, 112: 387.
- Blankstein J, Reyes FI, Winter JSD, Faiman C: Endorphins and the regulation of the human menstrual cycle. *Clin Endocrinol* 1981, 14: 287.
- 정동근, 김정구, 문신용, 이진용, 장윤석: 임신과 분만시 모체혈장  $\beta$ -endorphin에 관한 연구. *대한산부회지* 1987, 30: 1363.
- Compitini G, Petraglia F, Facchinetti F, Monaco M, Volpe A, Genazzani A.R: Effect of oral contraceptives or dexamethasone on plasma  $\beta$ -endorphin during the menstrual cycle. *Fertil Steril* 1989, 51: 46.
- Dent RRN, Guillemainault C, Albert LH, Posner BI, Cox BM, Goldstein A: Diurnal rhythm of plasma immunoreactive  $\beta$ -endorphin and its relationship to sleep stages and plasma rhythms of cortisol and prolactin. *J. Clin. Endocrinol Metab* 1981, 52: 942.
- Epstein MT, McNeilly AS, Murray MAF, Hockaday DR: Plasma testosterone and prolactin in the menstrual cycle. *Clin Endocrinol* 1975, 4: 531.
- Fatoma AA, Rawhi AO, Gamal HE: Immunoreactive  $\beta$ -endorphin in human ovaries. *Fertil Steril* 1986, 45: 507.
- Furuhashi N, Takahashi T, Kono H, Shinkawa U, Fukaya T, Suzuki M: Sex difference in the human peripheral plasma beta-endorphin and beta-lipotropin levels. *Gynecol*

- Obstet Invest* 1984, 17: 145.
- Gabriel SM, Berglund LA, Simpkins JW: A decline in endogenous opioid influence during the steroid-induced hypersecretion of luteinizing hormone in the rat. *Endocrinology* 1986, 118: 558.
- Genazzani AR, Facchinetti F, Ricci-Danero G, Parrini D, Petraglia F, La Rosa R, D'Antona N: Beta-lipotropin and beta-endorphin in physiological and surgical menopause. *J Endocrinol Invest* 1981, 4: 375.
- Grossman A, Stubbs WA, Gaillard RC, Delitala G, Rees LH, Besser GM: Studies of the opiate control of prolactin, GH and TSH. *Clin Endocrinol* 1981, 14: 381.
- Guillemin R, Vargo T, Rossier J, Minick S, Ling N, Rivier C, Vale W, Bloom F:  $\beta$ -endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland. *Science* 1977, 197: 1367.
- Jaffet RB, Yuen BH, Keye WR Jr, Midgley AR Jr: Physiologic and pathologic profiles of circulating human prolactin. *Am J Obstet Gynecol* 1973, 117: 757.
- James Chuong C, Smith ER, Tsong Y:  $\beta$ -endorphin levels in the human menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989, 68: 497.
- Jewlewicz R: The role of endogenous opioid peptides in control of the menstrual cycle. *Fertil Steril* 1984, 42: 683.
- Kim JG, Lee JY, Chang YS: Immunoreactive  $\beta$ -endorphin in maternal and umbilical cord plasma. *Seoul J Med* 1985, 26: 355.
- 김정구, 민응기, 문신용, 이진용, 장윤석: 여성생식기에 있어서의  $\beta$ -endorphin에 관한 면역조직학적 연구. 대한불임학회지 1988, 15: 53.
- 김정구, 문신용, 이진용, 장윤석: 정상 및 클로미펜 과배란유도 월경주기에서의 혈청  $\beta$ -endorphin치의 동태에 관한 연구. 대한산부학회지 1988, 31: 1191.
- Knuth UA, Sikand GS, Casunueva FF, Havlicek V, Friesen HG: Changes in beta-endorphin content in discrete areas of the hypothalamus throughout proestrus and diestrus of the rat. *Life Sci* 1983, 33: 1443.
- Laatikainen T, Raisanes O, Tulenheimo A, Salminen K: Plasma  $\beta$ -endorphin and the menstrual cycle. *Fertil Steril* 1985, 44: 206.
- 이진용, 윤보현, 김정구, 문신용, 장윤석: 과배란유도 월경주기중 난포액내 androstenedione 및 testosterone 농도에 관한 연구. 대한불임학회지 1986, 13: 11.
- 이진용, 윤보현, 김정구, 문신용, 장윤석: 과배란유도 방법에 따른 난포액내의 prostaglandin E<sub>2</sub> 및 F<sub>2 $\alpha$</sub>  농도의 변동에 관한 연구. 대한불임학회지 1988, 15: 17.
- Lightman SL, Jacobs HS, Maguire AK, McGarrick G, Jeffcoate SL: Constancy of opioid control of luteinizing hormone in different pathophysiological states. *J Clin Endocrinol Metab* 1981, 52: 1260.
- Lim AT, Lolait S, Barlow JW, Sum OW, Zois I, Toh BH, Inder JW: Immunoreactive  $\beta$ -endorphin in the sheep ovary. *Nature* 1983, 303: 709.
- Martin JB, Tollis G, Wood I, Gouyda H: Failure of naloxone to influence physiological growth hormone and prolactin secretion. *Brain Res* 1979, 168: 210.
- McNeilly AS, Chard T: Circulating levels of prolactin during the menstrual cycle. *Clin Endocrinol* 1974, 3: 105.
- Morley JE, Baranetsky NG, Wingert TD, Carlson HE, Hersham JM, Melmed S, Levin SR, Jaminson KR, Weitzman R, Chang RJ, Varner AA: Endocrine effect of naloxone-induced opiate receptor blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 50: 251.
- Nakao K, Nakai Y, Oki S, Horii K, Imura H: Presence of immunoreactive  $\beta$ -endorphin in normal human plasma. *J Clin Invest* 1978, 62: 1395.
- Nappi C, Petraglia F, Di-Meo G, Minotolo M, Gnazzani AR, Montemagno U: Opioid regulation of luteinizing hormone in amenorrheic patients after therapy for induction of ovulation. *Fertil Steril* 1987, 47: 579.
- Petraglia F, Penalva A, Locatelli V, Cocchi D, Panerai AE, Genazzani AR, Muller EE: Effect of gonadectomy and gonadal steroids replacement or pituitary and plasma  $\beta$ -endorphin levels in the rat. *Endocrinology*

- 1982, 11: 1224.
- Petraglia F, Segre A, Facchinetti F, Campanini D, Ruspa, Genazzani AR:  $\beta$ -endorphin and met-enkephalin in peritoneal and ovarian follicular fluids of fertile and postmenopausal woman. *Fertil Steril* 44:615, 1985.
- Petraglia F, Mev GD, Leo VD, Nappi C, Facchinetti F, Genazzani AR: Plasma  $\beta$ -endorphin levels in anovulatory states: Changes after treatments for the induction of ovulation. *Fertil Steril* 1986, 5: 185.
- Petraglia F, Dimeo G, Storch R, Segre A, Facchinetti F, Szalay S, Genazzani AR: Propiomelanocortin-related peptides and methionine enkephalin in human follicular fluid: Changes during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1987, 157: 142.
- Quigley ME, Yen SSC: Role of endogenous opiate on LH secretion during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 51: 179.
- Reid RL, Hoff JD, Yen SSC: Effects of exogenous  $\beta$ -endorphin on pituitary hormone secretion and its disappearance rate in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1981, 52: 1179.
- Rigg LA, Yen SSC: The pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1977, 129: 454.
- Robyn C, Vekemans M: Influence of low dose estrogen on circulating prolactin, LH and FSH levels in postmenopausal women. *Acta Endocrinol* 1976, 83, 9.
- Robyn C, L'Hermite M: Prolactin levels during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1977, 44: 989.
- Rossmoith G, Mortola JF, Yen SSC: Role of endogenous opioid peptides in the initiation of the midcycle luteinizing hormone surge in normal cycling woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 67: 695.
- Shaha C, Margioris A, Liotta AS, Krieger DT, Bardin CW: Demonstration of immunoreactive  $\beta$ -endorphin and  $r_3$ -melanocyte-stimulating hormone-related peptides in the ovaries of neonatal, cyclic and pregnant mice. *Endocrinol* 1984, 115: 378.
- Shoupe D, Montz FJ, Lobo R: The effects of estrogen and progestin on endogenous opioid activity in oophorectomized woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1985, 60: 178.
- Simontov R: Morphine-like peptides: their regulation in the neuroendocrine system and the effect of guanlyl-nucleotides and divalent ions on opiate receptor binding. *Prog Biochem Pharmacol* 1980, 16: 22.
- Vrbicky KW, Baumstark JS, Wells IC, Hilgers TW, Kable WT, Elias CJ: Evidence for the involvement of  $\beta$ -endorphin in the human menstrual cycle. *Fertil Steril* 1982, 38: 701.
- Wehrenberg WB, Wardlaw SL, Frantz AG, Ferin M:  $\beta$ -endorphin in hypophyseal portal blood: variations throughout the menstrual cycle. *Endocrinol* 1982, 11: 879.
- Wardlaw SL, Frantz AG: Measurement of  $\beta$ -endorphin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1979, 48: 176.