

## 여성의 정상월경주기중 혈청 Prolactin농도의 변화에 관한 연구

梨花女子大學校 醫科大學 產婦人科學教室

朴 恩 姬 · 劉 漢 基

= ABSTRACT =

### Patterns of Circulating Prolactin Levels During the Normal Menstrual Cycle

Park Eun Hee, M.D., Yu Han Ki, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, The Graduate School of Ewha Womans University*

Assessment to temporal relationship between levels of prolactin, LH, FSH, estradiol and progesterone in 12 ovulatory cycle was made. The serum prolactin concentrations were measured in daily blood samples by a double antibody radioimmunoassay methods.

There was a tendency of increase in serum prolactin level during the late follicular phase, however no significant difference was found between the follicular and luteal phase ( $15.73 \pm 0.88 \text{ ng/ml}$  vs  $12.93 \pm 0.37 \text{ ng/ml}$ ). No correlation was found between levels of prolactin and, those of LH, FSH, estradiol and progesterone. The mean serum prolactin level during the normal ovulatory cycle was  $14.3 \pm 0.47 \text{ ng/ml}$  (S.E).

The data showed that the highest mean prolactin concentration was found on the day of +8 and +14 with second peak of estradiol and variation of episodic fluctuation or erratic spikes in the normal ovulatory menstrual cycle. These findings seems suggested of an inapparent physiologic role of prolactin in the regulation of ovulatory menstrual cycle.

#### 서 론

Prolactin 이 인체에서 독립적인 뇌하수체 홀몬의 한 종류로 확립된 것은 1971년 Lewis 등이 최초로 뇌하수체에서 prolactin 을 분리하였고 1971년 Hwang 등이

인체 prolactin 의 방사면역학적 측정법을 개발하면서 prolactin 의 화학구조, 분비 조절과 생리학적 기능에 대한 연구가 활발하게 진행되었다.

Prolactin 은 동물에 따라 그 작용과 생리학적 의의가 다양한 것으로 알려져 왔다. 동물에서 혈청 prolactin 은 발정기 (Estrus cycle) 동안 특이한 분비양상을 나타내지

만 여성에서 혈청 prolactin의 역할은 유즙분비, 성장과 생식기능 또는 스테로이드호르몬과의 상호작용 등과 연관되어 있으며 유선발육 기능이나 황체기능 촉진, 황체 용해기능 등의 작용을 가진다. 정상여성에서 Prolactin은 성선 및 월경주기를 조절하는데 필수적 역할을 하지는 않지만 약물의 자극 및 억제에 반응해서 혈청 Prolactin치의 변화에 대한 예측이 시상하부-뇌하수체축의 병태생리의 변화를 평가하는 데 매우 도움이 된다.

Prolactin의 여러가지 작용중 부인과 영역에서 생식생리의 역할이 관심의 대상이 되어왔다. 정상 가임여성의 생식생리중 prolactin의 역할을 알아내고 더 나아가서는 월경기능장애와 불임증 환자에서 prolactin이 생식생리에 미치는 영향을 규명하기 위하여 우선 정상 월경주기중 혈청 prolactin농도를 측정하여 월경주기중 prolactin농도의 변화양상과 성선자극호르몬(LH, FSH)과 성스테로이드호르몬(estradiol, progesterone)과의 상호관계를 규명하는 것이 필요하다.

저자는 12명의 여성에서 정상 월경주기중 혈청 prolactin농도를 방사면역학적 측정법에 의하여 측정하여 prolactin의 분비 양상에 대하여 조사 관찰하였으며 동시에 성선자극호르몬 및 성스테로이드호르몬의 농도를 측정하여 prolactin과의 상호관계도 관찰하였다.

## 연구대상 및 방법

### A. 연구대상

이화여자대학교 의과대학 부속병원 산부인과에 내원한 환자중 24~28세의 건강하고 규칙적인 월경주기를

가지며 ( $29.0 \pm 0.7$  일) 채혈 3개월 전부터 다른 약물을 복용한 사실이 없는 자원자들 12명을 대상으로 하였다. 정상 배란성 월경주기는 첫째, midcycle LH peak가 존재하고 둘째, 황체가 12~16일 정도이며 셋째, 혈청 progesterone의 양이 LH peak 이후 5~10일 사이에  $5 \text{ ng/ml}$  이상인 경우로 정의하였다.

채혈방법은 월경 시작일을 제1일로 하여 난포기에는 격일로(2일, 4일, 8일 및 10일), 배란가능기에는 매일(11일, 12일, 14일, 15일 및 16일) 그리고 황체기에는 격일(18일, 20일, 22일, 24일, 26일, 28일 및 30일)로 09:00~10:00시 사이에 시행하였다. 채취한 혈액은 원심분리하여 홀몬 분석시까지 deep freezer( $-50^\circ\text{C}$ , Kelvinator, Wisconsin, U. S. A)에 보관하였다. 각종 홀몬의 농도는 우수하고 최신방법인 방사면역 측정법(Radioimmunoassay)을 이용하여 측정하였다.

### B. 연구방법

#### 1) 혈청 prolactin의 측정

각종 홀몬의 혈액내의 농도는 방사면역 측정법에 의하여 측정하였고 혈청내의 prolactin의 농도는 double antibody radioimmunoassay kit(Abbott Lab. North Chicago, IL., U. S. A.)에 의하여 측정되었다. 통계분석을 하기 위하여 Student t-test를 사용하였다. 실험과정은 다음과 같다.

제1단계로 항원과 항체를 결합반응을 시키기 위하여 시험관( $12 \times 7.5 \text{ mm}$ )에 측정하고자 하는 항원(prolactin)이 들어있는 혈청  $50 \mu\text{l}$ 를 넣고 prolactin 항혈청  $100 \mu\text{l}$ 와 tracer로서  $^{125}\text{I}$ -prolactin  $100 \mu\text{l}$ 를 넣은 후

Table 1. Summary of the. menstrual cycle data in twelve women

Subject No.	Age (years)	Cycle length (days)	Pre-LH peak duration (days)	Post-LH peak duration (days)	Serum Progesterone levels 5-10 days after the LH peak (ng/ml)	Remarks
1	27	31	16	14	$22.1 \pm 2.2$	Ovulatory
2	29	31	16	14	$16.7 \pm 2.8$	Ovulatory
3	26	30	17	12	$22.0 \pm 5.5$	Ovulatory
4	27	32	17	14	$17.3 \pm 3.7$	Ovulatory
5	28	31	16	14	$12.2 \pm 1.7$	Ovulatory
6	28	28	14	13	$18.2 \pm 3.9$	Ovulatory
7	24	29	14	14	$7.0 \pm 0.9$	Ovulatory
8	24	24	13	10	$12.3 \pm 7.8$	Ovulatory
9	26	32	18	13	$19.8 \pm 4.6$	Ovulatory
10	42	28	10	17	$12.0 \pm 0.8$	Ovulatory
11	40	27	11	15	$20.9 \pm 3.3$	Ovulatory
12	38	25	14	10	$19.2 \pm 5.2$	Ovulatory

vortex mixer로 섞고 파라핀지로 밀봉한 후 15~30°C의 상온에서 24시간을 방치하였다. Standard curve를 위하여 혈청대신 여러가지 다른 농도의 prolactin 표준용액 (0-160 ng/ml) 50 ml씩을 사용하였다. 다음은 결합된 항원-항체와 유리상태인 항원을 분리하기 위하여 이차항원 (Second antibody: goat anti-rabbit r-globulin) 100 µl를 넣고 다시 실온에서 4~8시간 방치한 후 냉장보관되었던 생리식염수 1.0 ml를 넣고 3,000 g에 30분동안 원심분리하였다. 원심분리 후에 상등액 (유리항원)을 제거하고 침전물 (항원-항체결합)의 방사능을 Auto-Scintillation Counter에서 측정하였다. 본실험에서는 각 혈청시료 및 Standard에 사용된 전체 방사능 (T: total count)에 대한 각 시료 및 Standard의 침전물의 방사능 (B)의 백분율을 계산한 후 Standard Curve를 작성하고 이 도표에 의하여 시료안에 들어있는 prolactin의 양을 산출하였다. 혈청 FSH, LH, estradiol 및 progesterone도 방사면역측정법에 의하여 측정하였다.

### 연구성적

정상 월경주기는 월경 시작일로부터 다음 월경이 시작되기 전일까지를 말하는데 정상 월경주기는 정의된 표준에 의하며 본 실험에서 12명의 대상자중 월경주기일은 24~32일로 평균  $29.0 \pm 0.7$ 일이였다. 난포기는 10~18일 (평균  $14.6 \pm 0.7$  일)이고 황체기는 10~17일 (평균  $13.3 \pm 0.5$  일) 이였다. 12명의 대상자중 1명은 24일 주기에 황체기는 10일이었으나 모두 정상 월경주기를 갖고 배란을 하는 것으로 판명되었다 (표1).

#### A. 혈청 prolactin 농도의 변화

월경주기동안 혈청 prolactin, LH, FSH, estradiol 및 progesterone의 농도의 분비양상은 그림 1에서와 같다. 혈청 prolactin 농도는 전 월경주기를 통해 과도성 분비 (fluctuation)를 보였으며 평균 혈청 prolactin 치는  $14.3 \pm 0.47$  ng/ml를 나타내었다. 난포기동안 혈청 prolactin 치는 월경 -7일에 최저치를 이루다가 LH Surge 전일까지는 서서히 증가하였지만 LH peak 때 prolactin의 최고치를 보이지 않았다. 황체기동안 혈청 prolactin 치는 월경 +5일까지는 서서히 감소하였다가 다시 +6일부터 서서히 상승하기 시작하여 월경 +14일째에 최고치를 나타내었다 (그림 1).

난포기동안 평균 prolactin 치는  $12.93 \pm 0.37$  ng/ml 이었으며 황체기때의 평균치는  $15.73 \pm 0.88$  ng/ml 로 통계학적인 유의한 차이는 없었으나 황체기때 약간 증가하는 경향이 있었다 ( $0.05 < P < 0.1$ ) (표 2).

12명의 배란성 월경주기동안 일일 혈청 prolactin 치의 개개인의 분비양상을 보면 일일 과도성 분비와 불규칙적인 간격의 극과 (Spike)를 보였고 prolactin의 일

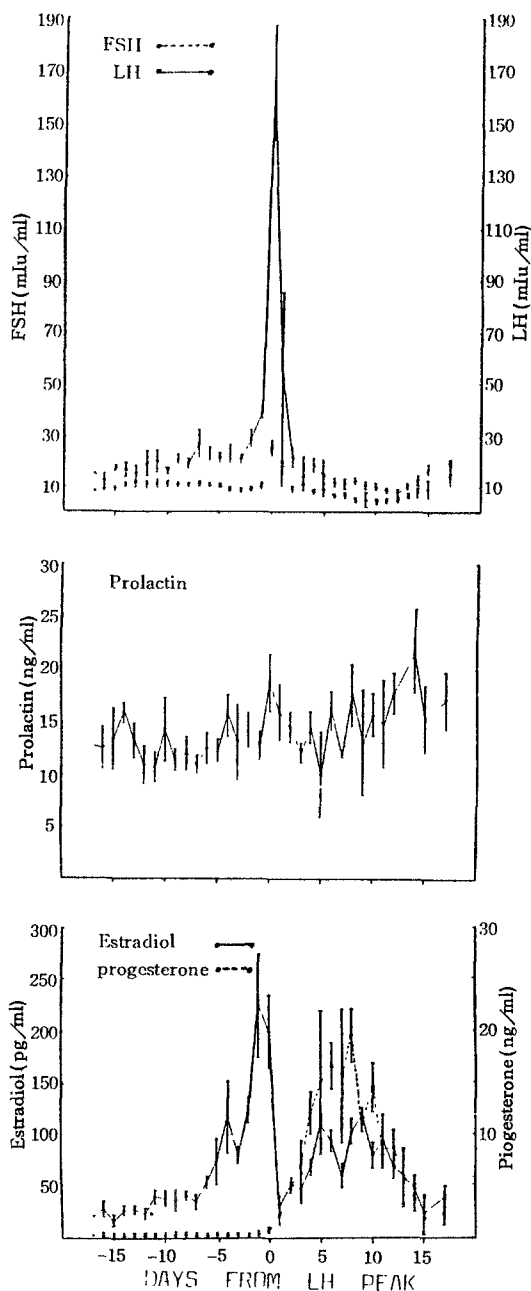


Fig. 1. Serum Prolactin, FSH, LH, Estradiol and Progesterone concentrations in 12 normal menstrual cycle: Mean  $\pm$  S.E. Plotted the time of the maximal LH concentration as day 0.

관된 분비양상은 발견되지 않았다. 개개인 사이의 혈청 prolactin 농도가 많은 변동을 나타내고 있었는데 전월경 주기동안 개개인의 평균 prolactin 의 농도는  $10.8 \pm 0.6 \sim 18.6 \pm 1.6 \text{ ng/ml}$ 의 변화를 보였다 (그림 2).

## 고 찰

Prolactin에 대한 연구는 Striker와 Grueter(1928)에 의해서 쥐의 뇌하수체 추출물 속에 유방발육 촉진물의 존재 가능성이 발표된 이후 계속되어 Lewis 등(1971)이

인체 뇌하수체에서 최초로 prolactin을 분리하게 되었고 Hwang 등(1971)은 방사면역 측정법을 이용하여 사람에게 혈중 prolactin을 측정하게 되었으며 이로써 혈중 prolactin의 정확한 측정이 가능하게 되었다. 따라서 prolactin의 생리적인 기능과 분비 조절기전과 병적상태에서 prolactin의 역할과 작용기전에 대한 연구가 시행되어 왔으며 Shome 과 parlow(1977)는 인체의 Prolactin 구조가 198개의 아미노산으로 구성되어있음을 밝혔다.

Prolactin은 뇌하수체 전엽에서 분비되는데 다른 뇌하

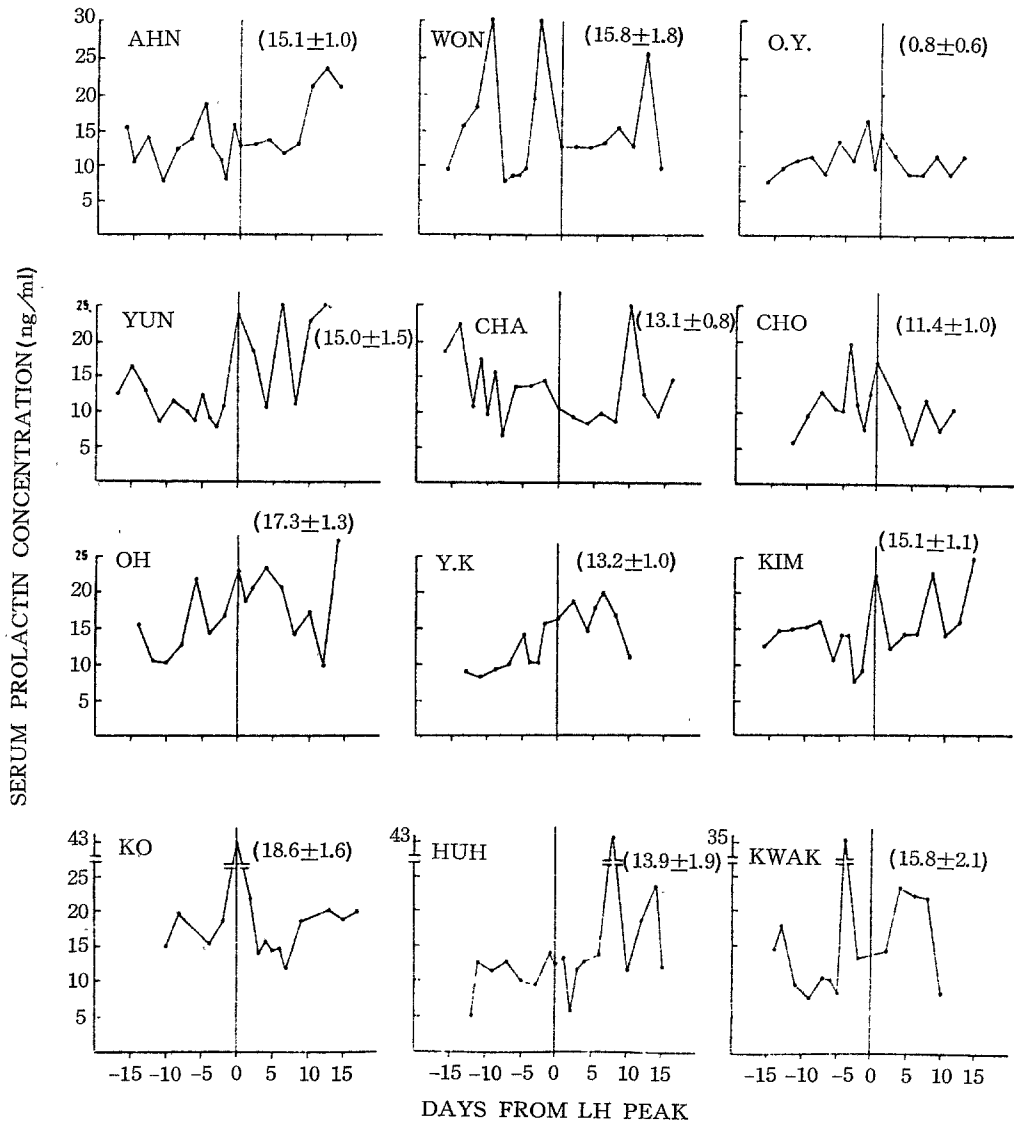


Fig. 2. Representative patterns of daily Prolactin fluctuations in twelve ovulatory cycles. Numbers in parentheses indicate the transverse mean ( $\pm$  S.E.) of the prolactin concentrations throughout the cycle.

**Table 2.** Serum FSH, LH and Prolactin concentrations (mean  $\pm$  S.E.) in twelve women at different phases of the normal menstrual cycles

Hormone	Phases of the menstrual cycle		
	Follicular	Midcycle	Luteal
FSH (mIU/ml)	10.46 $\pm$ 0.55	25.16 $\pm$ 2.95	8.6 $\pm$ 1.06
LH (mIU/ml)	18.97 $\pm$ 2.2	164.43 $\pm$ 22.12	16.37 $\pm$ 2.60
Prolactin (ng/ml)	12.93 $\pm$ 0.37	18.88 $\pm$ 2.81	15.73 $\pm$ 0.88

수체 홀몬과는 달리 시상하부로부터 분비되는 prolactin 홀몬 억제인자(Prolactin Inhibiting Factor, PIF)에 의하여 억제되고 있다. 오늘날 PIF는 시상하부의 기능을 조절하는 신경전달물질인 dopamine이라고 주장하고 있다(Besser, 1978). 실제로 dopamine이 부족하면 prolactin의 농도가 상승되어 고 prolactin혈증을 초래한다.

Hökfelt와 Fuxe(1972)는 prolactin 자체가 음성 되먹이기 기전(negative feedback)에 의해서 prolactin 자신의 분비에 대한 억제 조절능력을 발휘할 수 있는 것으로 보고하고 있다. 부가해서 prolactin의 분비세포는 prolactin 홀몬 방출인자(prolactin-releasing factor, PRF)의 영향하에 있으며 prolactin 분비 촉진인자로서는 갑상선 자극홀몬(TRH)이나 Serotonin, estrogen 등이 관련되고 있으며 생리적으로 중요한 촉진인자로서는 수면, 긴장(stress), 임신 및 젖빨기(suckling) 등을 볼 수 있다.

Prolactin은 태아의 뇌하수체 전엽에서 prolactin 분비세포가 조기성숙된 후 임신 16주부터 태아의 말초혈장내에서 검출될 수 있다(Aubert 등, 1975). Prolactin은 성선에서 estrogen생산의 증가로 인하여 사춘기 시작부터 남성에 비하여 여성에서 더 많이 증가한다. Prolactin의 중요한 작용은 유선친화성-催乳性(lactogenic)과 황체기능 억제-황체기능 촉진(luteolytic-luteotropic) 등으로 알려져 있다(Wutbe와 Meites, 1971; Smith 등, 1976). 그리고 prolactin은 luteolysin처럼 직접적으로는 난소에, 그리고 간접적으로는 gonadotroph에 작용하여 항뇌하수체홀몬(antigonadotropin)에 영향을 미친다(Tyson 등, 1975; Beck 등, 1977).

Coppedge와 Segaloff(1951)는 월경주기중 황체기 동안 催乳性(lactogenic) 작용이 증가한다고 처음 보고하였다. Vekemans 등(1977)은 황체기 후기에 혈청 prolactin치가 점진적이고도 뚜렷하게 증가하였으며 LH peak때 prolactin치가 최고치를 보였다고 보고하였다.

이와 비슷한 보고는 Vekemans 이외에도 Guyda와 friesen(1973)과 Tamura와 Igarashi(1973)에 의해 보고되고 있으나 Ehara 등(1973), Yuen 등(1973), McNelly와 Chard(1974)와 Franchimnt 등(1976)은 월경주기중의 prolactin치는 유의한 주기적 변화를 보이지 않는다고 밝혔다. 본 연구의 결과는 일관된 분비양상이 배란성 월경주기에서 발견되지 않았으며 황체기동안 prolactin치가 난포기때보다 높은 파동성 분비를 보였으나 유의성은 없었다. 그러나 개개인의 월경주기에서 일일파동성 분비와 불규칙적인 극과(spike)를 보였고 개개인 사이의 혈청 prolactin치가 많은 변동을 나타내고 있었다. 이러한 혈청 prolactin치의 불규칙적인 파동성 분비는 중추신경계의 신경 전달물질인 serotonin 혹은 dopamine의 영향을 받기 때문이다(Sassin 등, 1972). 한편 매 10분마다 채취한 혈액에서 분석해 보면 prolactin방출이 분명한 episodic특성을 나타내고 있다. 부가해서 뇌하수체의 prolactin분비의 역동적(dynamics) 분석을 해보면 수면중 prolactin치의 현저한 증가와 함께 circadian rhythm이 더 큰 진폭과 함께 여러번 최고치를 나타내고 있다. Nokin 등(1972)과 Sassin 등(1972)은 이러한 수면으로 유발되는 prolactin치의 증가의 과정은 수면시작 후 곧 증가하기 시작하여 잠이 깨면 prolactin치의 증가가 다시 감소된다고 보고하였다. 혈청 prolactin의 최고치와 최저치가 나타나는 것은 시상하부의 prolactin방출인자나 시상하부의 prolactin억제인자를 경유해서 불규칙적인 간격의 방출을 반영하는 지는 더 연구하여서 규명해야 할 것이다. 그럼에도 불구하고 분명한 것은 모든 뇌하수체 홀몬들은 불규칙적인 간격의 양상에서 분비되며 적어도 시상하부-뇌하수체계가 이러한 sleep-wake주기와 밀접하게 연관된 일시적인 분비의 양상을 갖고 있다(Nokin 등, 1972; Sassin 등, 1972). 비록 수면과 관련된 LH의 증가는 사춘기의 소년과 소녀에서 증명할 수 있지만 성인 남녀에서는 circadian rhythm이나 수면과 연관된 gonadotropin 방출은 판명할 수 없다.

Robyn 등(1973)은 월경주기중 혈청 estrogen과 혈청 prolactin의 분비양상 사이에는 밀접한 평행현상을 이루고 있다고 보고하였다. 내인성 estrogen과 prolactin사이의 이러한 평행현상은 임신중, 사춘기, 폐경기 그리고 뇌하수체종양이 없는 무월경에서 관찰되고 있다(Robyn 등, 1973; Hen 등, 1974; Ehara 등, 1975). 특히 prolactin의 분비는 외인성 estrogen에 예민하다. Robyn과 Vekemans(1976)는 폐경후기 여성에게 25  $\mu$ g의 ethinyl estradiol을 투여하는 경우 prolactin농도에 영향을 미칠 수 있다고 밝혔다.

McNatty 등, (1974, 1975)은 prolactin은 난포내에

서 성선자극호르몬에 대한 난소의 반응성을 변화시키거나 혹은 성선자극호르몬의 작용을 변화시켜 난소에서 이루어지는 스테로이드호르몬 합성에 영향을 미친다고 밝혔다.

Prolactin 이 월경주기에 뚜렷한 영향을 미친다는 사실은 혈청 prolactin 치가 증가하는 경우 무월경을 비롯한 월경장애 및 배란장애가 나타나고 bromocryptine 과 같은 prolactin 분비억제제를 사용하여 고 prolactin 치를 감소시킬 경우 월경장애가 회복되는 사실로 보아서 정상 월경주기가 유지되기 위하여서는 정상 혈청 prolactin 치가 유지되는 것이 필수적이다 (Tyson 과 Pinto, 1978).

McNatty (1977) 은 사람의 난포액 속에서 prolactin 의 존재를 밝힘으로써 황체기능의 조절에 prolactin 이 관여할 지도 모른다고 시사하였다. 더우기 배양액 속에 prolactin 을 첨가할 경우가 첨가하지 않은 경우보다 황체의 과립세포 (granulosa cell) 에서 더 많은 progesterone 합성을 관찰할 수 있다고 보고하였다. 이러한 progesterone 합성 촉진현상은 prolactin 농도가 5~20 ng/ml 일때 나타났으며 그 이상이 되면 오히려 progesterone 합성을 억제하는 것으로 보고하였다. Schultz 등 (1978) 은 생체실험에서 정상적인 배란성 월경주기를 가진 여성들에게 bromergocryptine 을 투여하여 혈청 prolactin 치를 정상치 이하로 낮추어 준결과 황체기 동안 성선자극호르몬 분비의 변화가 없는 반면 progesterone 합성이 억제되는 사실을 관찰하고 황체에서 가장 이상적인 progesterone 합성, 즉 정상적인 황체기능 유지에는 생리적 범위의 prolactin 이 필요함을 시사하였다.

이상의 연구결과로 보아 월경주기 동안 prolactin 의 분비양상은 불규칙적인 간격의 과동성 분비를 보였고 여러 저자들이 월경주기 중에 prolactin 의 역할에 대하여 많은 보고를 하였지만, 현재 prolactin 과 성선자극호르몬 또는 성스테로이드호르몬 사이에 일관성있는 상호 내분비학적 작용기전을 규명하지는 못하였으며 앞으로 더 계속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 결 론

정상 배란성 월경주기를 가진 여성 12 명을 대상으로 하여 월경주기 중 일일 혈청 prolactin, FSH, LH, estradiol 그리고 progesterone 치를 측정하고 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 혈청 prolactin 치의 난포기와 황체기의 평균치는 각각  $12.93 \pm 0.37 \text{ ng/ml}$  와  $15.73 \pm 0.88 \text{ ng/ml}$  로 난포기보다 황체기에 더 높은치를 보였다.

2) 배란기 때 prolactin 치는 평균  $18.88 \pm 2.81 \text{ ng/ml}$  로 난포기와 황체기에 비하여 증가하는 경향이 있

었으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

3) Prolactin 의 분비양상은 불규칙한 간격으로 과동성 분비를 나타냈으며 월경의 전체주기를 통하여 혈청 prolactin 치의 주기적 변화는 관찰할 수가 없었다.

4) prolactin 의 분비양상은 FSH 및 LH 의 최고치와 의 변화와 관련성이 없었다.

5) 혈청 estradiol 이나 progesterone 이 증가하는 황체기에도 이에 상응하는 혈청 prolactin 치의 증가는 볼 수 없었다.

## REFERENCES

- 1) Aubert ML, Grumbach MM and Kaplan SL : *The autogenesis of human fetal hormones. III. Prolactin, J Clin Invest* 1975, 56: 155
- 2) Beck W, Engelbert S, Gelato M and Wuttbe W: *Antigonadotrophic effect of prolactin in adult castrated and immature female rats, Acta Endocrinol* 1977, 84:62
- 3) Besser GM: *Bromocriptine and the tuberoinfundibular system: Hyperprolactinemia, Triangle* 1978, 17:33
- 4) Coppedge RL and Segaloff A: *Urinary prolactin excretion in man, J Clin Endocr Metab* 1951, 11: 465
- 5) Ehara Y, Silver T, Vendenbrug G, Sinba YN and Yen SSC: *Circulating prolactin levels during the menstrual cycle: Episodic relation and diurnal variation, Am J Obstet Gynecol* 1973, 117:962
- 6) Ehara Y, Yen SSC and Silver TM: *Serum prolactin level during puberty, Am J Obstet Gynecol* 1975, 121:995
- 7) Franchimont P, Dourcy C, Legros JT, Reuter A, Vrindts-Gevaert Y, Van Cauwenberge JR and Gaspard U: *Prolactin levels during the menstrual cycle, Clin Endocr* 1976, 5:643
- 8) Guyda HJ and Friesen HG: *Serum prolactin levels in human from birth to adult life, Pediatric Research* 1973, 7:534
- 9) Hen SSC, Ehara Y and Silver TM: *Augmentation of prolactin secretion by estrogen in hypogonadal women, J Clin Invest* 1974, 53:652
- 10) Hokfelt T and Fuxe K: *Effect of prolactin and ergot alkaloids on the tubero-infundibular dopamine (DA) neurons, Neuroendocrinology*

- 1972, 4:100
- 11) Hwang P, Guyda H and Frisen H: *A radio-immunoassay for human prolactin*, *Proc Nat Acad Sci* 1971, 68:1902
  - 12) Lewis UJ, Singh RNP and Seavey BK: *Problems in the purification of human prolactin*, *Prolactin and carcinogenesis*, *Proceedings of the 4th Tonovuns Workshop, Cardiff, March 1971* Edited by Boyns, AR, Griffiths, K, Cardiff Alpha Omega Alpha 1971, p 4.
  - 13) McNatty KP, Sawers RS and McNeilly AS: *A possible role for prolactin in control of steroid secretion by the human Graffian follicle*, *Nature*, 1974, 250:653
  - 14) McNatty KP, Sawers RS: *Relationship between the endocrine environment within the Graffian follicle and the subsequent rate of progesterone secretion by human granulosa cells in vitro*, *J Endocr* 1975, 66:391
  - 15) McNatty KP, Mc Neilly AS and Sawers RS : *Prolactin and progesterone secretion by human granulosa cells in vitro*. In *crosignoni, PG, Robyn C(eds) : Prolactin and Human Reproduction. London, Academic Press. 1977*
  - 16) McNeilly AS and Chard T: *Circulating levels of prolactin during the menstrual cycle*, *Clin Endocrinol* 1974, 3:105
  - 17) Nokin J, Vekemans M, L'Hermite M and Robyn C: *Circadian periodicity of serum prolactin concentrations in man*, *Br Med J* 1972, 3: 561
  - 18) Robyn C, Delvoye P, Nokin J, Vekemans M, Badawi FR, Perez-Lopez and L'Hermite, M: *Prolactin and human reproduction*. In *Pasteels, JL and Robyn, C(eds), Human prolactin Int Congr Sec No 308, Excerpto Medica Amsterdam 1973, p 98*
  - 19) Robyn C and Vekemans M: *Influence of low dose estrogen on circulating prolactin, LH and FSH levels in postmenopausal women*, *Acta Endocrinol (kbh)* 1976, 83:9
  - 20) Sassin JF, Frantz AG, Weitzman ED and Koppen S: *Human prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep*, *Science* 1972, 177: 1205
  - 21) Schultz KD, Geiger W, Del Pozo E and Kunzig, HJ : *Pattern of sexual steroids, prolactin and gonadotropic hormones during prolactin inhibition normally cycling women*, *Am J Obstet Gynecol* 1978, 132:561
  - 22) Shome B and Parlow AF : *Human pituitary prolactin (n PRL) : The entire linear amino acid sequence*, *J Clin Endocr* 1977, 45:1112
  - 23) Smith MS, McLean BK and Neil JD: *Prolactin: The initial luteotropic stimulus of pseudopregnancy in the rat*, *Endocrinology* 1976, 98:1370
  - 24) Stricker p and Grueter F: *Action du lobe anterieur de l'hypophyse sur la monteelaiteuse*, *Compt rend Soc Biol* 1928, 99:1978 ( *Cited from Novak s Textbook of Gynecology, 1975* ).
  - 25) Tamura S and Igarashi M: *Serum prolactin levels during ovulatory menstrual cycle and menstrual disorders in women*, *Endocrinol Jap* 1973, 20:488
  - 26) Tyson JE, Khojandi M, Huth J, Smith B and Thomas P: *Inhibition of cyclic gonadotropin secretion by endogenous human prolactin*, *Am J Obstet Gynecol* 1975, 121:375
  - 27) Tyson JE and Pinto H: *Identification of the possible significance of prolactin in human reproduction*, *Clin Obstet Gynecol* 1978, 5:411
  - 28) Vekemans M, Delvoye PL, Hermite M and Robyn C: *Serum prolactin levels during the menstrual cycle* *J Clin Endocr* 1977, 44:989
  - 29) Wuttbe W and Meites J: *Luteolytic role of prolactin during the estrous cycle of the rat*, *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1971, 137:988
  - 30) Yuen BH, Keye WR Jr and Jaffe RB: *Prolactin: secretion regulation and pathophysiology* *Obstet Gynecol Surv* 1973, 28:527