

## 〈女性正常月經週期〉

M. Mihm、S. Gangooly、S. Muttukrishnan

### 文章資訊

- 線上發布日期：2010 年 9 月 3 日
- 關鍵詞：
  - 月經週期
  - 單排卵物種
  - 濾泡波動動力學
  - 濾泡激素分泌
  - 子宮內膜
  - 月經

---

### 摘要

女性月經週期變異度高，週期長 26–35 天，行經約 5 天；排卵日前 5 天至排卵當日為可孕期。生育力隨週期長度與年齡而異，且整體不高。所有女性在黃體期–濾泡期交界皆出現 FSH 上升，促使濾泡群生長並在早期濾泡期分泌 inhibin B；排卵優勢濾泡（DF）於中期濾泡期被選定，隨其生長，排卵前一週持續增加雌二醇與 inhibin A 的分泌。

濾泡對促性腺激素之反應性、IGF 結合蛋白表達與降解、以及血管生成，皆對 DF 的選擇與後續發展至關重要。三分之二女性每個週期呈現 2 個濾泡波，另三分之一呈現 3 個。具 3 波者週期較長，雌二醇上升與 LH 高峰較晚。

黃體在 LH 脈衝刺激下分泌黃體酮、雌二醇與 inhibin A，並於排卵後 6–7 天達到大小、分泌與血管化之高峰。黃體退化為被動過程，與子宮無關，但在受孕 8 天後可被胚胎絨毛膜分泌之 hCG 阻止。

系統性類固醇與蛋白激素濃度下降，可能造成圍絕經期女性 FSH 升高。子宮內膜之功能層受類固醇激素調控而增生、分化，若無胚胎著床則脫落。月經由對黃體酮具反應之蛻膜細胞啟動，透過 PGE 與 PGF2 $\alpha$ 、血管收縮與白血球分泌基質金屬蛋白酶而執行。

卵巢功能及週期內激素波動與牛、馬之發情週期相似，顯示在單排卵物種中比較研究具有價值。

---

### 1. 引言

女性月經週期由內分泌、自分泌及旁分泌因子嚴密控制，調節卵巢濾泡發育、排卵、黃體化、黃體退化以及子宮內膜重塑。儘管女性與大型家畜共享基本的生殖過程，但週期特徵、調控面向與研究焦點差異甚大。例如，青春後女孩常見週期不規則與不排卵（Golden & Carlson, 2008），而在育種動物中此情形則不可接受；在女性研究中，生殖老化導致的生育力降低是重要議題，而家畜通常不在高齡時繁殖。

然而，人畜生殖生理學家仍有共同關注點：(1) 精確偵測排卵時點；(2) 了解生育力決定因素。對人類生殖醫學而言，第一點為重大挑戰，因高等靈長類之排卵「隱蔽」，且行經並不必然代表正常排卵 (Buffet 等, 1998；Harlow, 2000)。第二點對家畜經濟效益及野生動物保育皆關鍵；於人類，則關乎心理層面的不孕議題。透過深入了解女性月經週期，可釐清卵巢及子宮功能之保守機制。本文將討論「正常月經週期、發情 (estrus) 與生育力」；綜述濾泡與黃體功能；說明類固醇驅動之子宮內膜增生、分化與月經脫落；並探討「正常老化」的影響。

---

## 2. 月經週期

女性生殖壽命約 36 年——從初經 (8.5–13 歲) 至停經 (連續 1 年無排卵) 約 51 歲 (Fig. 1；Aydos 等, 2005；Harlow, 2000；Park 等, 2002)。青春期歷時約 2.3 年，自乳房發育始，經恥毛、腋毛生長，最終以初經告終 (Park 等, 2002)。

**教科書式週期：**健康、具生育力女性 19–42 歲之超音波與荷爾蒙研究顯示，月經週期 28 天，濾泡期 14.6 天，黃體期 13.6 天 (Ecochard & Gougeon, 2000)。然而實際上：

1. **週期長度高度變異：**25–34 天皆屬常見 (Bakos 等, 1994；Harlow, 2000)。
2. **週期隨年齡改變：**見 Fig. 1——35 歲後週期縮短，變異增大，且青春初期與圍絕經期常見長週期與不規則出血 (Golden & Carlson, 2008；Harlow, 2000)。
3. **濾泡期與黃體期皆可變：**濾泡期 10–23 天，黃體期 7–19 天；僅 10% 的 28 天週期女性具有「14 天濾泡期 + 14 天黃體期」(Harlow, 2000；Wilcox 等, 2000)。週期長度變異主要來自濾泡期 (Waller 等, 1998)。
4. **無排卵比例：**在 25–39 歲、週期長度正常女性中近 7%，青春期與圍絕經期更高 (Harlow, 2000)。

**月經出血：**80% 有排卵女性行經 3–6 天 (範圍 2–12 天)，次日出血最重，平均失血 33.2 ml (10–84 ml)。35 歲後行經日數減少約 0.5 天；50 歲失血量較年輕女性多 6 ml (Harlow, 2000)。行經特徵可能隨地區、族群、社經地位而異。

---

## 3. 發情 (Oestrus)

女性具\*\*「可孕性行為」(fertile sexuality)\*\*——即發情期，出現在濾泡期末雌二醇上升、排卵前；與之相對，排卵後為「延伸性行為」(extended sexuality) (Gangestad & Thornhill, 2008)。在可孕期，女性對具陽剛特質與基因優勢之男性更具吸引力，對長期伴侶相容性 (如財務成功等) 的評分不受週期影響。男性能透過生理 (氣味) 或行為線索偵測女性發情 (Gangestad & Thornhill,

2008；Miller 等, 2007)。氣味線索亦可導致女性宿舍、姊妹或母女間之月經同步 (Weller & Weller, 1993)。可能由可孕期分泌之  $5\alpha$ -androst-16-en-3 $\alpha$ -ol 氣味減少 LH 脈衝所致 (Morofushi 等, 2000；Shinohara 等, 2000)。是否透過延遲排卵達成同步，仍待同時量測費洛蒙、荷爾蒙與超音波以確認。

---

#### 4. 生育力

計畫懷孕之年輕女性 (平均 31 歲) 單一週期懷孕率低：首二週期僅 25–30%，且自發性流產率高 (hCG 短暫升高) 達 31% (Small 等, 2006)。最高受孕概率位於排卵前 1 天；然可孕窗共 6 天：排卵前 5 天至排卵當日 (Wilcox 等, 1995)。因濾泡期變異大，排卵可發生在行經第 4 天或距前次月經 3 週。黃體期不具受孕可能。

30 與 31 天之前次週期，加上本週期 5 天行經者懷孕率最高，可能與 DF 品質及內膜功能有關 (Small 等, 2006)。

低懷孕率可能因以下原因：

- 20–40 歲規律月經女性中，黃體期缺陷與雌二醇低下佔 40% (Dal 等, 2005)。
  - 早期懷孕流失估計 22% (Small 等, 2006)，與上述缺陷及卵巢、子宮血流受損相關。
  - 生殖高齡 (37 歲起) 週期縮短 (Fig. 1) 及黃體缺陷增多，導致生育力下降 (van Zonneveld 等, 2003)。
- 

#### 5. 濾泡動力學

女性與牛、馬均為單排卵物種 (Fig. 2；Ginther 等, 2001)。

- 優勢濾泡 (DF)：於週期第 3 天、直徑 6 mm 時出現 (排卵後 11–12 天；Ginther 等, 2004)。
- 偏離點 (Deviation)：3–4 天後，濾泡達 10 mm (排卵前 1 週) 起，DF 大於同批其他濾泡，後者將萎縮 (Baerwald 等, 2003b；Ginther 等, 2001, 2004)。
- 功能性 DF：第 5 天出現卵巢靜脈雌二醇非對稱分泌 (Chikazawa 等, 1986)。
- DF 來源卵巢左右無偏好，也無左右交替規律 (Baerwald 等, 2003a；Ecochard & Gougeon, 2000)。

濾泡波 (Follicle waves)：類似牛、馬；除最終一波外，其他波通常不產生 DF (Fig. 3)。

- 68% 女性每週期 2 波 (排卵日 D0 與 D14)；32% 有 3 波 (D0、D12、D18) (Baerwald 等, 2003b)。
- 只有最後一波形成 ovulatory DF：於排卵後 D19 (2 波) 或 D22 (3 波) 被選定，並在 22 mm (2 波) 或 21 mm (3 波) 時排卵 (Baerwald

等, 2003b)。

- 3 波女性週期較長 (29 天)，但黃體期相似 (Baerwald 等, 2003b, 2005)。波動模式是否固定、與生育力或年齡相關仍待研究。

**青春期：**17 歲少女平均週期 29.5 天，DF 於行經後第 9 天選定，距排卵約 5 天，濾泡期 <16 天 (Cabral & de Medeiros, 2007)。

**生殖高齡：**DF 在黃體期更早選定，生長期縮短、大小較小，整體濾泡期縮短 (Ecochard & Gougeon, 2000；Klein 等, 2002；Santoro 等, 2003；van Zonneveld 等, 2003)。

**雙排卵：**女性發生率 4%，低於馬 (20%) 與牛 (<10%)；雙卵孕多為雙胞胎，西方發生率 1.6% (Ginther 等, 2004；Baerwald 等, 2005；Mihm & Evans, 2008；英國衛生部統計)。雙胞胎增加與營養、基因、吸菸、停用避孕藥等因素相關，自 1970 年代後增加多因高齡生育與輔助生殖技術 (Hoekstra 等, 2008)。

〈女性正常月經週期 (續) — 第 6–12 節繁體中文翻譯〉

M. Mihm 等 (2011) 《Animal Reproduction Science 124: 229–236》

---

## 6 內分泌變化：促性腺激素 FSH 與 LH

如同牛與馬，在女性也可見濾泡波生長、優勢濾泡 (DF) 選擇與 FSH 濃度之間的緊密功能聯結 (Ginther et al., 2001)。

- **FSH 高峰：**自黃體期—濾泡期交界開始上升，約在月經來潮前 4 天便啟動 (Figs. 2、3；Miro & Aspinall, 2005)。
- FSH 在 **DF 波** 出現當日達最高，隨後於濾泡期 (第 5–13 天) 緩降，至排卵前最低 (Ginther et al., 2005；van Santbrink et al., 1995)。
- 每當次要或主要濾泡波浮現，也可偵測到小幅 FSH 升高 (Baerwald et al., 2003b；Ginther et al., 2005)。

**生殖高齡女性：**FSH 基準值較高，且在黃體期更早升高 (van Zonneveld et al., 2003)，伴隨濾泡群較早湧現及 DF 較早選定 (Klein et al., 2002；Santoro et al., 2003)。FSH 升高亦與濾泡期縮短相關 (Miro & Aspinall, 2005)。雖然 FSH 受體基因突變可影響 FSH 及週期特性，卻未改變雙排卵之發生率 (Greb et al., 2005；Hoekstra et al., 2008)；其對濾泡波動力學之影響仍待釐清。

**LH 高峰 (排卵前峯)：**

- 垂體—卵巢軸成熟需至青春期中—後期方能誘發 LH 峰 (Park et al., 2002)。
- 促發 LH 峰的急劇雌二醇上升僅發生於濾泡期，且或需黃體酮與 GnRH 脈衝預先「定錨」。在 2 波女性中 LH 峰比 3 波女性早 1 天 (Fig. 2)。
- LH 峯前 12–40 小時出現小幅黃體酮上升，此舉對 LH 峰的啟動必不可少 (Buffet et al., 1998；Hoff et al., 1983)。

- **LH 峯持續 48–54 小時**，在約 14 小時達最高。峰期間雌二醇下降而黃體酮持續升高（Fritz et al., 1992）。
- 峯起至排卵間隔約 38 小時；而排卵恆於雌二醇峰後 24–36 小時發生，故尿 LH／雌二醇／黃體酮代謝物常用於市售排卵試紙（Park et al., 2002）。

#### **GnRH / LH 脈衝：**

- 濾泡期：每 60–90 分鐘一次。
  - LH 峯：振幅與頻率皆增，高達每 15–20 分鐘一次。
  - 黃體期中後期：因黃體酮高峯，脈衝降至每 3–4 小時一次，振幅增加。
  - 黃體期末黃體酮下降時，LH 脈衝頻率可增加 4 倍（Hall et al., 1992）。
- 能量負平衡（如厭食症）→ LH 脈衝減少、DF 萎縮、無排卵——牛與女性皆然（Diskin et al., 2003；Meczekalski et al., 2008）。反之，在青春期中期或後期或多囊卵巢症候群（PCOS）中可見 LH 脈衝增加、但 DF 選擇失常（Minan et al., 1999）。圍絕經期女性則呈 FSH 先升、之後 LH 平均值上升、LH 脈衝頻率降低、對雌二醇誘導之 LH 峯反應減弱（Park et al., 2002）。

### **7 卵巢內分泌功能：濾泡與黃體分泌**

#### **雌二醇：**

- 濾泡期開始於 DF 浮現後上升，DF 被選定後上升速率加快；2 波女性較 3 波者上升更早（Baerwald et al., 2003b）。
- 排卵後雌二醇在黃體中期（排卵後 7–9 天）再度升高，之後下降——源於黃體分泌，與早期波動無關（Muttukrishna et al., 1994, 2002）。

**黃體酮：**在排卵前 2 天即於卵巢靜脈非對稱上升，源自 DF（Chikazawa et al., 1986）。

- 黃體於排卵後 4 天直徑、組織面積增加；排卵後 6 天黃體酮達峯，之後遞減至行經（Baerwald et al., 2005）。
- 黃體面積與血中黃體酮、雌二醇以及血流量成正比（Bourne et al., 1996）。

#### **抑制素 / Activin 系統：**

- **Inhibin A ( $\alpha+\beta A$ )**：LH 依賴，DF 選定後與雌二醇同步升高；排卵後下降，然因黃體分泌於排卵後 4–6 天再達一峯（Muttukrishna et al., 1994, 2002）。
- **Inhibin B ( $\alpha+\beta B$ )**：於黃體—濾泡交界上升，行經後第 5 天達峯，反映 FSH 促之濾泡群；故為小濾泡數量與健康度指標（Laven & Fauser, 2004）。
- **Activin A ( $\beta A+\beta A$ )** 於黃體後半期升高，於 early follicular 期下降，mid-follicular 期再與雌二醇、Inhibin A 一起上升（Muttukrishna et al., 1996）。

- **Follistatin** (activin 結合蛋白) 在整個週期無顯著變動 (Muttukrishna et al., 2004)。

→ 綜合來看，**活化素上升**、**黃體酮與雌二醇下降**，以及 **Inhibin A/B 減少** (反映小濾泡減少)，皆導致生殖高齡女性 **FSH 升高** (Mersereau et al., 2008)。

**AMH**：源自前、少數濾泡；與 **Day 3 Inhibin B** 正相關，於濾泡耗竭至停經前逐漸降至不可測 (van Rooij et al., 2005)。

---

## 8 DF 選擇、排卵與濾泡閉鎖的分子調控

在人、牛、馬，DF 選擇的關鍵機制包括：

1. **調控促性腺激素反應**：上調 **LH 受體**、下調 **FSH 受體**。
2. **增加游離 IGF**：降低小分子量 **IGF 結合蛋白**，增加其專一性蛋白酶 **PAPP-A**。
3. **促血管新生**：提升 **VEGF 表達與功能**，改善血流 (Fraser & Duncan, 2005; Jokubkiene et al., 2006a; Mihm & Evans, 2008)。

目前關於 DF 選擇階段之轉錄體研究多來自牛模型。

---

## 9 黃體功能、退化與胚胎救援之分子面向

- 與大型家畜不同，**黃體對 LH 依賴性**貫穿整個黃體期；黃體細胞分泌甾體、前列腺素、細胞激素等 (Niswender et al., 2000)。
- **黃體退化**：與子宮無關；主因為黃體對 **LH 敏感度下降**，而非 **LH pulsatility 減少** (Messinis et al., 2009)。
- **hCG 救援**：受精後第 8 天起，胚胎絨毛膜分泌 **hCG**，作用於 **LH 受體**，維持黃體、促進血管新生、抵抗 **PGF2α** (del Canto et al., 2007)。

---

## 10 動態子宮內膜

子宮內膜每月在**增生期（濾泡期）**、**分泌期（黃體期）**與**行經間循環**。

- **功能層**：增生、分泌、脫落——亦為胚胎著床處。
- **基底層**：負責行經後再生。
- **雌二醇**→ 促增生；**黃體酮**→ 抑制增生、促分化。
- **VEGF** 介導血管改建，對白血球移入、血管收縮重要 (Jabbour et al., 2006)。
- **超音波**：內膜厚度於濾泡期遞增，排卵前達峯，然後降低 (Alcazar, 2006)。2 波女性因雌二醇較早上升，內膜增厚亦較早 (Baerwald & Pierson, 2004)。

---

## 11 月經機制

月經始於**黃體退化後的黃體酮下降**。

1. **啟動相**：

- 蛻膜化的間質細胞對黃體酮下降反應→ 產生 PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2</sub>α；
  - 白血球浸潤；
  - 螺旋動脈收縮；
  - VEGF 表達。
2. 不可逆相：白血球分泌基質金屬蛋白酶（MMP）分解細胞外基質。
  3. 功能層剝離；基底層產生凝血酶止血，同步進行再生（Jabbour et al., 2006）。

---

## 12 結論

相較於家畜，女性生殖呈：

- 週期長度與排卵時間變異大；
- 單周期受孕率低；
- 缺乏排卵外顯徵候；
- 生育力自 30 歲後加速下降。

然而，女性與牛、馬之單排卵週期機制高度相似，提供跨種比較研究之契機。反之，女性在人類生殖老化、AMH 應用、FSH/LH 受體突變等方面的研究也可反饋給動物科學。

---

註：本文翻譯忠實呈現原文第 6–12 節內容，並保留核心學術術語，以利後續學術引用。

## 參考文獻

- Alcazar, J.L., 2006. Three-dimensional ultrasound assessment of endometrial receptivity: a review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 4, 56.
- Araki, S., Motoyama, M., Chikazawa, K., Ijima, K., Tamada, T., 1985. Biphasic stimulatory effects of estrogen on gonadotropin surges induced by continuous administration of gonadotropin-releasing hormone in women. *Endocrinol. Jpn.* 32, 595–605.
- Aydos, S.E., Elhan, A.H., Tükün, A., 2005. Is telomere length one of the determinants of reproductive life span?. *Arch. Gynecol. Obstet.* 272, 113–116.
- Baerwald, A.R., Pierson, R.A., 2004. Endometrial development in association with ovarian follicular waves during the menstrual cycle. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 24, 453–460.
- Baerwald, A.R., Adams, G.P., Pierson, R.A., 2003a. A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertil. Steril.* 80, 116–122.
- Baerwald, A.R., Adams, G.P., Pierson, R.A., 2003b. Characterization of ovarian follicular wave dynamics in women. *Biol. Reprod.* 69, 1023–1031.
- Baerwald, A.R., Adams, G.P., Pierson, R.A., 2005. Form and function of the corpus

luteum during the human menstrual cycle. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 25, 498–507.

Bakos, O., Lundkvist, O., Wide, L., Bergh, T., 1994. Ultrasonographical and hormonal description of the normal ovulatory menstrual cycle. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 73, 790–796.

Bourne, T.H., Hagström, H., Hahlin, M., Josefsson, B., Granberg, S., Hellberg, P., Hamberger, L., Collins, W.P., 1996. Ultrasound studies of vascular and morphological changes in the human corpus luteum during the menstrual cycle. *Fertil. Steril.* 65, 753–758.

Buffet, N.C., Djakoure, C., Maitre, S.C., Bouchard, P., 1998. Regulation of the human menstrual cycle. *Front. Neuroendocrinol.* 19, 151–186.

Cabral, Z.A.F., de Medeiros, S.F., 2007. Follicular growth pattern in normal- cycling Brazilian adolescents. *Fertil. Steril.* 88, 1625–1632.

Chikazawa, K., Araki, S., Tamada, T., 1986. Morphological and endocrinological studies on follicular development during the human menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 62, 305–313.

Dal, J., Vural, B., Caliskan, E., Ozkan, S., Yucesoy, I., 2005. Power Doppler ultrasound studies of ovarian, uterine, and endometrial blood flow in regularly menstruating women with respect to luteal phase defects. *Fertil. Steril.* 84, 224–227.

del Canto, F., Sierralta, W., Kohen, P., Muñoz, A., Strauss, J.F.3rd., Devoto, L., 2007. Features of natural and gonadotropin-releasing hormone antagonist-induced corpus luteum regression and effects of in vivo human chorionic gonadotropin. *Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 4436–4443.

Diskin, M.G., Mackey, D.R., Roche, J.F., Sreenan, J.M., 2003. Effects of nutrition and metabolic status on circulating hormones and ovarian follicle development in cattle. *Anim. Reprod. Sci.* 78, 345–370.

Ecochard, R., Gougeon, A., 2000. Side of ovulation and cycle characteristics in normally fertile women. *Hum. Reprod.* 15, 752–755.

Fanchin, R., Taieb, J., Lozano, D.H., Ducot, B., Frydman, R., Bouyer, J., 2005. High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multistaged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum. Reprod.* 20, 923–927.

Fraser, H.M., Duncan, W.C., 2005. Vascular morphogenesis in the primate ovary. *Angiogenesis* 8, 101–116.

Fritz, M.A., McLachlan, R.I., Cohen, N.L., Dahl, K.D., Bremner, W.J., Soules, M.R., 1992. Onset and characteristics of the midcycle surge in bioactive and immunoactive luteinizing hormone secretion in normal women: influence of physiological variations in periovulatory ovarian steroid hormone secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 75, 489–493.



- Gangestad, S.W., Thornhill, R., 2008. Human oestrus. *Proc. Biol. Sci.* 275, 991–1000.
- Ginther, O.J., Beg, M.A., Bergfelt, D.R., Donadeu, F.X., Kot, K., 2001. Follicle selection in monovular species. *Biol. Reprod.* 65, 638–647.
- Ginther, O.J., Gastal, E.L., Gastal, M.O., Bergfelt, D.R., Baerwald, A.R., Pierson, R.A., 2004. Comparative study of the dynamics of follicular waves in mares and women. *Biol. Reprod.* 71, 1195–1201.
- Ginther, O.J., Beg, M.A., Gastal, E.L., Gastal, M.O., Baerwald, A.R., Pierson, R.A., 2005. Systemic concentrations of hormones during the development of follicular waves in mares and women: a comparative study. *Reproduction* 130, 379–388.
- Golden, N.H., Carlson, J.L., 2008. The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1135, 163–178.
- Greb, R.R., Grieshaber, K., Gromoll, J., Sonntag, B., Nieschlag, E., Kiesel, L., Simoni, M., 2005. A common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the human follicle stimulating hormone receptor is a major determinant of length and hormonal dynamics of the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 4866–4872.
- Hall, J.E., Schoenfeld, D.A., Martin, K.A., Crowley Jr., W.F., 1992. Hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion and follicle-stimulating hormone dynamics during the luteal-follicular transition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 74, 600–607.
- Harlow, S.D., 2000. Menstruation and menstrual disorders: the epidemiology of menstruation and menstrual dysfunction. In: Goldman, M., Hatch, M. (Eds.), *Women and Health*. Academic Press, San Diego, CA, pp. 99–113.
- Hoekstra, C., Zhao, Z.Z., Lambalk, C.B., Willemsen, G., Martin, N.G., Boomsma, D.I., Montgomery, G.W., 2008. Dizygotic twinning. *Hum. Reprod. Update* 14, 37–47.
- Hoff, J.D., Quigley, M.E., Yen, S.S.C., 1983. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57, 792–796.
- M. Mihm et al. / *Animal Reproduction Science* 124 (2011) 229–236
- 236 M. Mihm et al. / *Animal Reproduction Science* 124 (2011) 229–236
- Irwin, J.C., Kirk, D., Gwatkin, R.B.L., Navre, M., Cannon, P., Giudice, L.C., 1996. Human endometrial matrix metalloproteinase-2, a putative menstrual proteinase—hormonal regulation in cultured stromal cells and messenger RNA expression during the menstrual cycle. *J. Clin. Invest.* 97, 438–447.
- Jabbour, H.N., Kelly, R.W., Fraser, H.M., Critchley, H.O.D., 2006. Endocrine regulation of menstruation. *Endocr. Rev.* 27, 17–46.
- Jokubkiene, L., Sladkevicius, P., Rovas, L., Valentin, L., 2006a. Assessment of changes in volume and vascularity of the ovaries during the normal menstrual cycle using three-dimensional power Doppler ultrasound. *Hum. Reprod.* 21, 2661–2668.
- Jokubkiene, L., Sladkevicius, P., Rovas, L., Valentin, L., 2006b. Assessment of changes

in endometrial and subendometrial volume and vascularity during the normal menstrual cycle using three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 27, 672–679.

Klein, N.A., Harper, A.J., Houmard, B.S., Sluss, P.M., Soules, M.R., 2002. Is the short follicular phase in older women secondary to advanced or accelerated dominant follicle development?. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 5746–5750.

Laven, J.S.E., Fauser, B.C.J.M., 2004. Inhibins and adult ovarian function. *Mol. Cell. Endocrinol.* 225, 37–44.

March, C.M., Goebelsmann, U., Nakamura, R.M., Mishell, D.R., 1979. Roles of estradiol and progesterone in eliciting the midcycle luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone surges. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 49, 507–513.

Martin, R.D., 2007. The evolution of human reproduction: a primatological perspective. *Yearbook Phys. Anthropol.* 50, 59–84.

McGee, E.A., Hsueh, A.J.W., 2000. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr. Rev.* 21, 200–214.

Meczekalski, B., Podfigurna-Stopa, A., Warenik-Szymankiewicz, A., Genazani, A.R., 2008. Functional hypothalamic amenorrhea: current view on neuroendocrine aberrations. *Gynecol. Endocrinol.* 24, 4–11.

Mersereau, J.E., Evans, M.L., Moore, D.H., Liu, J.H., Thomas, M.A., Rebar, R.W., Pennington, E., Cedars, M.I., 2008. Luteal phase estrogen is decreased in regularly menstruating older women compared with a reference population of younger women. *Menopause* 15, 482–486.

Messinis F, I.E., Messini, C.I., Dafopoulos, K., 2009. Luteal-phase endocrinology. *Reprod. BioMed. Online* 19 (Suppl. 4), [www.rbmonline.com/Article/4314](http://www.rbmonline.com/Article/4314).

Miller, G., Tybur, J.M., Jordan, B.D., 2007. Ovulatory cycle effects on tip earnings by lap dancers. *Evol. Hum. Behav.* 28, 375–381.

Mihm, M., Evans, A.C.O., 2008. Mechanisms for dominant follicle selection in monovulatory species: a comparison of morphological, endocrine and intraovarian events in cows, mares and women. *Reprod. Dom. Anim.* 43 (Suppl. 2), 48–56.

Minan, S.L., Marcondes, J.A., Wajchenberg, B.L., Cavaleiro, A.M., Fortes, M.A., Rego, M.A., Vezozzo, D.P., Robard, D., Giannella-Neto, D., 1999. Analysis of gonadotropin pulsatility in hirsute women with normal menstrual cycles and in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 71, 675–683.

Miro, F., Aspinall, L.J., 2005. The onset of the initial rise in follicle-stimulating hormone during the human menstrual cycle. *Hum. Reprod.* 20, 96–100.

Morofushi, M., Shinohara, K., Funabashi, T., Kimura, F., 2000. Positive relationship between menstrual synchrony and ability to smell 5alpha-androst-16-en-3alpha-ol. *Chem. Senses* 25, 407–411.

Muttukrishna, S., Fowler, P.A., Groome, N.P., Mitchell, G.G., Robertson, W.R., Knight, P.G., 1994. Serum concentrations of dimeric inhibin during the spontaneous human menstrual cycle and after treatment with exogenous gonadotrophin. *Hum. Reprod.* 9, 1634–1642.

Muttukrishna, S., Fowler, P.A., George, L., Groome, N.P., Knight, P.G., 1996. Changes in peripheral serum levels of total activin A during the human menstrual cycle and pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81, 3328–3334.

Muttukrishna, S., Child, T., Lockwood, G.M., Groome, N.P., Barlow, D.H., Ledger, W.L., 2000. Serum concentrations of dimeric inhibins, activin A, gonadotrophins and ovarian steroids during the menstrual cycle in older women. *Hum. Reprod.* 15, 549–556.

Muttukrishna, S., Sharma, S., Barlow, D.H., Ledger, W., Groome, N., Sathanandan, M., 2002. Serum inhibins, estradiol, progesterone and FSH in surgical menopause: a demonstration of ovarian pituitary feedback loop in women. *Hum. Reprod.* 17, 2535–2539.

Muttukrishna, S., Tannetta, D., Groome, N., Sargent, I., 2004. Activin and follistatin in female reproduction. *Mol. Cell. Endocrinol.* 225, 45–56.

Nippoldt, T.B., Reame, N.E., Kelch, R.P., Marshall, J.C., 1989. The roles of estradiol and progesterone in decreasing luteinizing hormone pulse frequency in the luteal phase of the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 69, 67–76.

Niswender, G.D., Juengel, J.L., Silva, P.J., Rollyson, M.K., McIntush, E.W., 2000. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiol. Rev.* 80, 1–29.

Park, S.J., Goldsmith, L.T., Weiss, G., 2002. Age-related changes in the regulation of luteinizing hormone secretion by estrogen in women. *Exp. Biol. Med.* 227, 455–464.

Patton, P.E., Stouffer, R.L., 1991. Current understanding of the corpus luteum in women and nonhuman primates. *Clin. Obstet. Gynecol.* 34, 127–143.

Salamonsen, L.A., 1994. Matrix metalloproteinases and endometrial remodeling. *Cell. Biol. Int.* 18, 1139–1144.

Santoro, N., Isaac, B., Neal-Perry, G., Adel, T., Weingart, L., Nussbaum, A., Thakur, S., Jinnai, H., Khosla, N., Barad, D., 2003. Impaired folliculogenesis and ovulation in older reproductive aged women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 5502–5509.

Shinohara, K., Morofushi, M., Funabashi, T., Mitsushima, D., Kimura, F., 2000. Effects of 5 $\alpha$ -androst-16-en-3 $\alpha$ -ol on the pulsatile secretion of luteinizing hormone in human females. *Chem. Senses* 25, 465–467.

Small, C.M., Manatunga, A.K., Klein, M., Feigelson, H.S., Dominguez, C.E., McChesney, R., Marcus, M., 2006. Menstrual cycle characteristics: associations with fertility and spontaneous abortion. *Epidemiology* 17, 52–60.

- Speroff, L., Glass, R.H., Kase, N.G., 1999. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, sixth ed. Lippincott Williams and Wilkins.
- Strassmann, B.L., 1996. Energy economy in the evolution of menstruation. *Evol. Anthropol.* 5, 157–164.
- Taylor, A.E., Whitney, H., Hall, J.E., Martin, K., Crowley Jr., W.F., 1995. Midcycle levels of sex steroids are sufficient to recreate the follicle-stimulating hormone but not the luteinizing hormone mid-cycle surge: evidence for the contribution of other ovarian factors to the surge in normal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80, 1541–1547.
- van Rooij, I.A., Broekmans, F.J., Scheffer, G.J., Looman, C.W., Habbema, J.D., de Jong, F.H., Fauser, B.J., Themmen, A.P.N., Te Velde, E.R., 2005. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil. Steril.* 83, 979–987.
- van Santbrink, E.J.P., Hop, W.C., Van Dessel, T.J.H.M., De Jong, F.H., Fauser, B.C.J.M., 1995. Decremental follicle-stimulating-hormone and dominant follicle development during the normal menstrual-cycle. *Fertil. Steril.* 64, 37–43.
- van Zonneveld, P., Scheffer, G.J., Broekmans, F.J., Blankenstein, M.A., de Jong, F.H., Looman, C.W., Habbema, J.D., te Velde, E.R., 2003. Do cycle disturbances explain the age-related decline of female fertility? Cycle characteristics of women aged over 40 years compared with a reference population of young women. *Hum. Reprod.* 18, 495–501.
- Venturoli, S., Portu, E., Fabbri, R., Paradisi, R., Ruggeri, S., Bolelli, G., Orsini, L.F., Gabbi, D., Flamigni, C., 1986. Menstrual irregularities in adolescents: hormonal pattern and ovarian morphology. *Horm. Res.* 24, 269–279.
- Waller, K., Swan, S.H., Windham, G.C., Fenster, L., Elkin, E.P., Lasley, B.L., 1998. Use of urine biomarkers to evaluate menstrual function in healthy premenopausal women. *Am. J. Epidemiol.* 147, 1071–1080.
- Weller, L., Weller, A., 1993. Human menstrual synchrony: a critical assessment. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 17, 427–439.
- Welt, C.K., Adams, J.M., Sluss, P.M., Hall, J.E., 1999. Inhibin A and inhibin B responses to gonadotropin withdrawal depends on stage of follicle development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 2163–2169.
- Wilcox, A.J., Dunson, D., Baird, D.D., 2000. The timing of the “fertile window” in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study. *Br. Med. J.* 321, 1259–1262.
- Wilcox, A.J., Weinberg, C.R., Baird, D.D., 1995. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N. Engl. J. Med.* 333, 1517–1521.
- Zelevnik, A.J., 2001. Follicle selection in primates: ‘many are called but few are

chosen'. Biol. Reprod. 65, 655–659.