

青春发动时相影响因素研究进展

杨菲, 马薇

西北民族大学医学部, 甘肃 兰州 730030

摘要: 青春期是性成熟和机体生长发育的关键时期, 青春发动期各事件初现的时间称为青春发动时相。近年来研究表明, 青春发动时相发生异常变化主要是受到遗传、环境、营养、种族、生命早期因素等多种因素影响。本综述主要阐述目前青春发动时相影响因素和相关疾病的研究进展, 以期临床相关疾病的预防提供理论依据。

关键词: 青春发动时相; 遗传; 环境; 海拔; 生命早期因素

中图分类号: R179 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2024)01-0064-04 doi: 10.11852/zgetbjzz2023-0251

Research advance in the influencing factors of pubertal timing

YANG Fei, MA Wei

Department of Medicine, Northwest Minzu University, Lanzhou, Gansu 730030, China

Corresponding author: MA Wei, E-mail: 615269351@qq.com

Abstract: Adolescence is a critical period for sexual maturation and physical growth, and the time of the first appearance of events during puberty initiation is called puberty timing. Recent studies have shown that abnormal changes in the pubertal timing are mainly influenced by genetic, environmental, nutritional, ethnic, and early-life factors. This review focuses on the current research progress of factors influencing puberty onset phase and related disease, in order to provide theoretical basis for prevention of clinical related diseases.

Keywords: pubertal timing; inheritance; environment; altitude; early-life factors

青春期是性成熟和机体生长发育的关键时期。人体的外部形态、生理功能、心理行为均发生巨大变化, 表现为体格生长加速、内分泌功能活跃、生殖系统功能成熟以及心理发展骤然加快并产生相应的心理社会行为变化。青春发动期各事件初现的时间称为青春发动时相(pubertal timing), 用于评价个体青春发育的相对水平^[1]。

青春期的生长和发育主要受到下丘脑-垂体-性腺(hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG)轴的调控, HPG轴激活并释放促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH), GnRH作用于腺垂体使其释放卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH), 而FSH和LH的产生和分泌受不同GnRH脉冲频率和振幅的影响。GnRH脉冲频率低有利于FSH的分泌, 而GnRH脉冲频率高则有利于LH的释放^[2]。在HPG轴中, 性腺功能受下丘脑和腺垂体的调节, 其分泌的激素又可以通过正、负反馈调节影响下丘脑与性腺功能。在男性中, LH作用于睾丸间质细胞促进睾酮的合成, FSH作用于

睾丸支持细胞, 与睾酮同时作用, 从而启动生精过程。在女性中, LH在卵泡期刺激卵泡膜细胞合成雄激素, 为雌二醇的合成提供底物; 排卵前的LH激增高峰促使优势卵泡破裂、排卵。同时, LH刺激颗粒细胞上的孕激素受体表达, 促进黄体形成并产生孕激素^[3]。

青春发动时相受多基因遗传特性的调节及环境因素之间交互作用的影响。生理情况下, 调控下丘脑功能的遗传基因发挥决定青春发动时相的主导作用; 病理情况下, 青春发动时相的调控表现为不同基因遗传易感性和环境因素交互作用的结果^[4], 青春发动时相的建立对环境依赖因素的内源性和外源性信号高度敏感, 如饮食、营养状况、内分泌干扰物(endocrine-disrupting chemicals, EDCs)、海拔、种族、生命早期因素, 这些因素会影响HPG轴的功能, 从而导致青春发动时相异常^[5]。

1 遗传因素与青春发动时相

人类遗传学研究表明, 大约50%~80%的青春发动时相异常是由遗传决定的^[4,6], 家族性青春发动

基金项目: 中央高校基本科研业务费创新团队项目(31920200001); 国家自然科学基金(81460498)

作者简介: 杨菲(2001-), 女, 湖南人, 本科生在读, 主要研究方向为妇幼保健。

通信作者: 马薇, E-mail: 615269351@qq.com

时相的研究和双生子研究支持了遗传对青春发动时相的影响^[6-7]。

1.1 基因 目前已知的影响青春发动时相的基因多达 100 多种,以下 3 种基因是近年来研究比较活跃的基因。

1.1.1 *KISS1* Kisspeptin 是一种神经调节肽,是由 *KISS1* 编码的一个蛋白家族,人 kisspeptin 神经元位于下丘脑的弓状核和视前核。Kisspeptin 系统是激活 HPG 轴的一个重要组成部分,其与 GnRH 神经元上的 G 蛋白偶联受体 54(GPR54)结合,控制 GnRH 脉冲性释放^[8]。GnRH 的脉冲性分泌是基于 KNDy 神经网络的协同活动,其中 kisspeptin、神经激肽 B(neurokinin B, NKB)和强啡肽(dynorphin, Dyn)共同形成 KNDy 神经元。NKB 由 *tachykinin 3 (TAC3)* 基因编码,可促进 kisspeptin 的释放;Dyn 是内源性阿片肽,由 *prodynorphin* 基因编码,抑制 kisspeptin 的分泌^[9]。

一些 EDCs 已被证明会影响 kisspeptin/GPR54 受体信号传导,从而导致下丘脑 GnRH 释放的改变。心理和生理应激也会影响 kisspeptin 的释放和相关的 GnRH 的 HPG 轴的调节。此外,身体压力 and 自我诱导的饥饿,如神经性厌食症,也与低 kisspeptin 释放和较高胃饥饿素水平有关^[10]。

1.1.2 *MKRN3* Makorin 环指蛋白 3(makorin ring finger protein 3, *MKRN3*)位于染色体 15q11.2 的 Prader-Willi 综合征(Prader-Willi Syndrome, PWS)区域,是一种母系印迹基因,只由父系等位基因表达。第一个与中枢性早熟(central precocious puberty, CPP)相关的 *MKRN3* 突变家族在 2013 年被报道,最初通过外显子组测序在 5 个家族中鉴定出变异^[11]。在下丘脑神经元中, *MKRN3* 结合并抑制 kisspeptin 和 NKB,来防止 HPG 轴的过早活化^[12]。小鼠研究表明,在婴儿期和青春期早期 *MKRN3* mRNA 在下丘脑弓状核中高表达,青春期启动时减少,然后持续保持低水平^[13]。也有研究发现,在男童和女童青春期启动前,循环中的 *MKRN3* 水平下降^[6],提示 *MKRN3* 与青春期前抑制 GnRH 分泌有关。

1.1.3 *DLK-1* 前脂肪细胞因子-1(protein delta homolog 1, *DLK-1*)是一种包含表皮生长因子样重复序列的跨膜蛋白,与 Notch/Delta/Serrate 家族同源。*DLK1* 位于染色体 14q32.2 上的 Temple 综合征区域,与 *MKRN3* 相似, *DLK1* 也是母系印迹基因,与 CPP 有关联^[14]。Notch 信号对于 kisspeptin 神经元的形成至关重要,而 *DLK1* 作为 Notch 信号

转导的负调控因子,可能通过激活或抑制 Notch 靶基因间接干扰 kisspeptin 神经元的形成、成熟和(或)kisspeptin 的分泌,从而参与下丘脑内神经发生的调控^[15]。尽管研究表明 Notch 信号与下丘脑 kisspeptin 神经元的发育有关,但 *DLK1* 如何与 kisspeptin、GnRH、*MKRN3* 以及其他兴奋性和抑制性神经递质相互作用目前尚不清楚。

1.2 种族 青春发动时相存在明显的种族差异。有研究认为非裔黑人和墨西哥裔美国人血统与女童青春期发育提前相关,非西班牙裔黑人女童的月经初潮年龄(age at menarche, AAM)早于非西班牙裔白人和墨西哥裔美国女童,美国非裔女童乳房开始发育的平均年龄也早于白裔女童^[7]。在办公室环境儿科研究(pediatric research in office settings, PROS)中,27.2%的非裔美国女童在 7 岁时有乳房和(或)阴毛发育,而高加索女童只有 6.7%有乳房和(或)阴毛发育^[16],提示非洲裔美国女童比高加索女童提早进入青春期;根据 NHANES III 的数据显示,白裔女童 Tanner 2 期乳房发育的中位年龄为 10.38 岁,非裔美国女童为 9.48 岁,西班牙裔女童为 9.8 岁^[16],说明非裔美国女童乳房发育的中位年龄明显早于白裔女童或西班牙裔女童,而西班牙裔女童与白裔女童之间无显著性差异。上述研究均提示女童青春发动时相具有种族差异。

2 环境因素与青春发动时相

2.1 自然环境

2.1.1 EDCs 人类的生产和生活排放到环境中 EDCs,如医药制剂、植物保护产品、塑料、增塑剂、多氯联苯、二噁英、阻燃剂、防污涂料添加剂等^[3],可通过干扰生物或人体内保持自身平衡和调节发育过程天然激素的合成、分泌、运输、结合、反应和代谢等过程,对生物或人体的生殖、神经和免疫系统等功能产生影响。研究证实青春发动时相异常与 EDCs 暴露密切相关。邓旭等^[17]通过对多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbon, PAHs)代谢物的测定,指出 PAHs 暴露可能是促使女童青春发动时相提前的因素之一;曾淑贞等^[18]研究指出,性早熟组女童外周血中检出的与工业污染相关的增塑剂和食品污染相关的 EDCs 均高于正常组,同时证实 EDCs 是儿童性早熟的重要致病因素之一;Harley 等^[19]研究表明个人护理和消费品中的某些邻苯二甲酸酯、对羟基苯甲酸酯和酚类物质与青春发动时相异常相关。EDCs 通过食物、呼吸道吸入和皮肤接触等途径进入人体,可以在 HPG 轴上任何水平发挥作用。目

前认为 EDCs 可能直接通过与体内相关激素竞争共同位点,影响 HPG 通路或直接影响青春期特有的基因,如与性早熟相关的基因(*DLK1*、*MKRN3* 和 *KISS1*)和青春发育延迟相关的基因(*TACR3*);或在胎儿和幼儿发育期间,作为致肥物,改变代谢顺序,导致与青春期启动有关的外周激素和新陈代谢的变化^[20]。此外,EDCs 可与细胞内的受体结合并阻断内源性激素的功能,从而起到雌激素和抗雄激素的作用,如邻苯二甲酸盐、多溴二苯醚等^[20-21]。目前对于邻苯二甲酸盐、双酚 A、杀虫剂一类 EDCs 的暴露与性早熟是否存在关联性尚存有争议,无统一结论^[21],因此,需要更多的研究来探索每一类 EDCs 及其干扰机制、暴露的关键窗口期、以及不同的暴露时期对人体发育的影响,进一步明确 EDCs 对青春发动时相影响的分子机制。

2.1.2 海拔 研究表明,生活在海拔 2 000m 的女童与生活在海拔低于 1 000m 的女童相比,前者的 AAM 推迟^[22]。生活在 3 400m 和 4 340m 的秘鲁青春女童平均 AAM 分别是 14 和 14.6 岁,且随着海拔的增高,女童 AAM 不断延迟^[23]。在 5 182m 高度暴露 48h 的雌性大鼠,从同居到受孕的持续时间从最初的 3.7d 增加到 12.7d,同时,为探究间歇性低压低氧(intermittent hypobaric hypoxia, IHH)对生殖系统的影响,观察到 IHH 组雌性大鼠卵巢中成熟卵泡和黄体数量明显减少、发情周期紊乱、雌激素水平明显高于对照组,而 IHH 暴露组的 LH 和孕激素浓度显著降低^[24]。以上研究均表明,海拔高度与 AAM 之间存在直接关系,随着海拔高度增加, AAM 不断推迟。随着距离地面高度增加,气压下降,而大气中氧的比例仍保持在 21%。由于高海拔地区氧分压下降,引起低压缺氧,而较低的氧分压吸入导致动脉血氧含量减少,引起组织缺氧,导致过度的活性氧和活性氮产生,从而发生氧化应激(oxidative stress, OS)反应。OS 参与月经周期的发生,在月经周期后半周期,脂质过氧化物水平升高,降解子宫内膜的超氧化物歧化酶水平降低,从而产生月经。但 OS 引起的高水平脂质过氧化会破坏脂质、蛋白质、酶和细胞膜,从而破坏正常的卵母细胞,干扰排卵;同时高海拔会引起生理应激,使下丘脑-垂体-肾上腺轴激活,并通过增加促肾上腺皮质激素释放激素抑制 HPG 轴,进而抑制 GnRH 的分泌,从而减少促性腺激素的释放,最终导致卵泡成熟推迟,排卵被阻止或延迟, AAM 延迟^[25]。

2.2 社会环境 社会环境因素包括政治、经济、文化因素等诸多方面。自 20 世纪 60 年代以来,随着

工业化的发展,女童平均 AAM 进一步小幅下降了 2.5~4 个月^[11]。20 世纪 90 年代,由 PROS 对 17 000 多名参与者进行评估得出白裔女童平均在 10 岁进入青春期,比之前报道的大约早 1 年,而非裔美国女童在 8~9 岁进入青春期,比之前报道的大约早 2 年^[11],推测 AAM 提前,与社会经济地位的整体提高相关,即经济文化对青春发动时相有一定影响。研究表明,城市女童 AAM 早于农村女童,平均 AAM 的中位年龄分别为 12.96~13.16 岁和 13.34~13.94 岁^[26],提示 AAM 与城市和农村地区的社会经济、所受教育程度、卫生条件、环境条件和健康状况相关。

2.3 家庭环境 家庭是儿童生活的主要环境,父母的饮食习惯和活动模式,家庭社会经济特征,包括父母的教育水平、父母的工作状况和家庭收入决定了家庭环境的优劣。研究发现,压力促使青春期女童 AAM 提前^[27];戴栩婷等^[28]通过对青春期女生调查得出拒绝型和过度保护型父母更容易致使青春期女生青春发动时相异常;父母给予的情感支持愈多,家庭愈温暖和睦,愈不易致使青春期女生青春发动时相异常。刘月影等^[29]研究发现不良的家庭环境和教养方式与性早熟有关,性早熟不是单纯的基因问题,长期持续的社会心理压力也会刺激 HPG 轴,从而使青春期发动时相提前。

3 其他因素

3.1 生命早期因素 生命早期是预防儿童及成人慢性病的机遇窗口期。生命早期因素包括出生体重、出生方式、胎龄和母亲妊娠期代谢性疾病病史等,其对生命全周期的健康有重要影响,其中高出生体重是青春发育的促进因素,孕妇患妊娠期代谢性疾病也可影响胎儿宫内发育,进而影响儿童青春发育^[30]。

3.2 营养与肥胖 Campisi 等^[31]通过探究巴基斯坦儿童营养状态与青春发动时相的关系,得出营养不良(发育迟缓或消瘦)与青春发动时相推迟有关的结论。Li 等^[32]认为体脂增加会导致青春期身高突增和 AAM 提前。Bleil 等^[33]随访 462 名幼童的青春发动时相研究,发现有过幼年肥胖史的青少年,青春发动时相启动提前。由于瘦素是人体脂肪量和性腺功能的重要调节器,与肥胖正相关,能刺激促性腺激素的分泌,并通过与 GnRH 神经元的受体结合触发青春期的启动^[32]。同时,瘦素可使胰岛素的敏感性增加,调节葡萄糖代谢,长期高胰岛素血症会使患者体内导致瘦素血浆浓度增加^[34],故肥胖会引起高

胰岛素血症和高瘦素血症。

青春发动时相非常复杂,受遗传、环境和内分泌等诸多因素交互作用。目前很多学者对影响青春发动时相的遗传、环境、营养和种族等因素进行大量相关研究,扩大了对连接生殖和代谢的神经内分泌机制的认识。尽管如此,对这种动态相互作用背后的机制的理解仍不全面。而青春发动时相又与成年后机体的健康结局息息相关^[7], GnRH 分泌的重新激活机制和青春发动时相的复杂调控网络还需要更多的深入研究。随着新的科学技术不断涌现,将有助于提高对青春发动时相调控网络的认识和相关影响因素,对于预防青春发育动相相关疾病的发生和成年后的健康具有重要意义。

参考文献

- [1] 闻星,徐洪吕,陶芳标. 生命早期邻苯二甲酸酯暴露与儿童青春发动时相提前关联研究进展[J]. 中国学校卫生, 2021, 42(7): 1101-1105.
Wen X, Xu HL, Tao FB. Research progress on the relationship between early life phthalate exposure and early pubertal timing in children[J]. Chin J Sch Health, 2021, 42(7): 1101-1105. (in Chinese)
- [2] Xie Q, Kang Y, Zhang C, et al. The role of kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 925206.
- [3] Plunk EC, Richards SM. Endocrine-disrupting air pollutants and their effects on the hypothalamus-pituitary-gonadal axis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(23): 9191.
- [4] Choi JH, Yoo HW. Control of puberty: Genetics, endocrinology, and environment[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2013, 20(1): 62-68.
- [5] Motti ML, Meccariello R. Minireview: The epigenetic modulation of *KISS1* in reproduction and cancer[J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(14): 2607.
- [6] Mancini A, Magnotto JC, Abreu AP. Genetics of pubertal timing[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2022, 36(1): 101618.
- [7] Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation[J]. Lancet Diabetes Endo, 2016, 4(3): 254-264.
- [8] Butler G, Purushothaman P. Delayed puberty[J]. Minerva Pediatr, 2020, 72(6): 484-490.
- [9] Spaziani M, Tarantino C, Tahani N, et al. Hypothalamo-pituitary axis and puberty[J]. Mol Cell Endocrinol, 2021, 520: 111094.
- [10] Hofmann T, Elbelt U, Haas V, et al. Plasma kisspeptin and ghrelin levels are independently correlated with physical activity in patients with anorexia nervosa[J]. Appetite, 2017, 108: 141-150.
- [11] Roberts SA, Kaiser UB. Genetics in endocrinology: Genetic etiologies of central precocious puberty and the role of imprinted genes[J]. Eur J Endocrinol, 2020, 183(4): R107-R117.
- [12] Moise-Silverman J, Silverman LA. A review of the genetics and epigenetics of central precocious puberty[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1029137.
- [13] Heras V, Sangiao-Alvarellos S, Manfredi-Lozano M, et al. Hypothalamic miR-30 regulates puberty onset via repression of the puberty-suppressing factor, *Mkrn3*[J]. PLoS Biol, 2019, 17(11): e3000532.
- [14] Gomes LG, Cunha-Silva M, Crespo RP, et al. *DLK1* is a novel link between reproduction and metabolism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(6): 2112-2120.
- [15] Macedo DB, Kaiser UB. *DLK1*, Notch signaling and the timing of puberty[J]. Semin Reprod Med, 2019, 37(4): 174-181.
- [16] Ramnitz MS, Lodish MB. Racial disparities in pubertal development[J]. Semin Reprod Med, 2013, 31(5): 333-339.
- [17] 邓旭,刘琴,刘舒丹,等. 女童多环芳烃内暴露的检测及其与青春发动时相的关系研究[C]. 重庆市预防医学会第四次会员代表大会暨学术年会论文集, 2019: 219-225.
Deng X, Liu Q, Liu SD, et al. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in girls and association between polycyclic aromatic hydrocarbons exposure and puberty timing [C]. Proceedings of the Fourth Congress and Annual Meeting of Chongqing Preventive Medicine Association, 2019: 219-225. (in Chinese)
- [18] 曾淑贞,程波,石炼丽. 环境内分泌干扰物与女童性早熟的相关性分析[J]. 现代实用医学, 2022, 34(3): 399-400.
Zeng SZ, Cheng B, Shi LL. Correlation analysis between environmental endocrine disruptors and precocious puberty in girls[J]. Modern Practical Medicine, 2022, 34(3): 399-400. (in Chinese)
- [19] Harley KG, Berger KP, Kogut K, et al. Association of phthalates, parabens and phenols found in personal care products with pubertal timing in girls and boys[J]. Hum Reprod, 2019, 34(1): 109-117.
- [20] Lee JE, Jung HW, Lee YJ, et al. Early-life exposure to endocrine-disrupting chemicals and pubertal development in girls[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2019, 24(2): 78-91.
- [21] Papadimitriou A, Papadimitriou DT. Endocrine-disrupting chemicals and early puberty in girls[J]. Children (Basel), 2021, 8(6): 492.
- [22] Jansen EC, Herrán OF, Fleischer NL, et al. Age at menarche in relation to prenatal rainy season exposure and altitude of residence: Results from a nationally representative survey in a tropical country[J]. J Dev Orig Health Dis, 2017, 8(2): 188-195.
- [23] Shaw S, Ghosh D, Kumar U, et al. Impact of high altitude on key determinants of female reproductive health: A review[J]. Int J Biometeorol, 2018, 2(11): 2045-2055.
- [24] Liu W, Pu L, Deng B, et al. Intermittent hypobaric hypoxia causes deleterious effects on the reproductive system in female rats[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130: 110511.

(下转第 72 页)