

• 科研论著 •

SPOCK、TMEM38B 基因多态性与肃南地区 女童月经初潮年龄的相关性研究

张宗翠¹, 马薇¹, 张红晓², 王玲³, 刘金英¹, 马文元⁴, 石蕊¹, 张羽¹1. 西北民族大学医学部, 甘肃 兰州 730030; 2. 兰州大学第二医院儿童保健科; 3. 中国人民解放军
联勤保障部队第九四〇医院生殖医学中心; 4. 肃南县卫生健康局

摘要: **目的** 探究 SPOCK、TMEM38B 基因多态性与肃南地区女童月经初潮年龄(AAM)的相关性,为预防 AAM 提前提供科学依据。**方法** 2023 年 1—7 月抽取甘肃省张掖市裕固族自治县 159 名 9~18 岁女生为研究对象。根据 AAM 的百分位数($P_{25}=12.8$ 岁),分为提前组(AAM<12.8 岁, $n=75$)和正常组($n=84$)。从 NCBI 和千人基因组计划项目的共享资源网站下载候选基因 SPOCK、TMEM38B 的所有 SNP 位点。使用 Haploview 软件筛选出最小等位基因频率(MAF)>0.05 的位点,并进行连锁不平衡分析,最终确定 TagSNP。采用多因素 logistic 回归分析不同遗传模型下 SNP 位点与 AAM 提前风险的相关性。**结果** 在调整混杂因素后, SPOCK1 基因的 rs1859345(超显性模型:TC vs. TT+CC, $OR=2.10$, 95%CI: 1.01~4.42, $P=0.046$)和 rs7701979(超显性模型:GT vs. GG+TT, $OR=2.18$, 95%CI: 1.02~4.65, $P=0.040$)位点与 AAM 提前风险显著相关。TMEM38B 基因的 rs10453225(共显性模型:GT vs. GG, $OR=2.83$, 95%CI: 1.29~6.20, $P=0.024$;显性模型:GT+TT vs. GG, $OR=2.38$, 95%CI: 1.13~4.98, $P=0.020$;超显性模型:GT vs. GG+TT, $OR=2.30$, 95%CI: 1.21~4.40, $P=0.011$)、rs4452860(隐性模型:AA vs. GG+GA, $OR=0.43$, 95%CI: 0.20~0.94, $P=0.033$;超显性模型:GA vs. GG+AA, $OR=2.13$, 95%CI: 1.12~4.07, $P=0.021$)和 rs12684013(超显性模型:CT vs. TT+CC, $OR=1.96$, 95%CI: 1.04~3.73, $P=0.037$)位点同样与 AAM 提前风险显著相关。**结论** SPOCK 的 rs1859345 位点、rs7701979 位点, TMEM38B 的 rs10453225 位点、rs4452860 位点、rs12684013 位点均与肃南地区女生 AAM 存在相关性,提示这些基因可能在月经初潮的遗传调控中发挥作用,为 AAM 提前的早期筛查提供了潜在的遗传标记。

关键词: SPOCK 基因; TMEM38B 基因; 单核苷酸多态性; 月经初潮年龄

中图分类号:R179 文献标识码:A 文章编号:1008-6579(2025)12-1291-07 doi:10.11852/zgetbjzz2025-0112

Correlation of SPOCK and TMEM38B gene polymorphisms with age at menarche in girls from the Sunan region

ZHANG Zongcui¹, MA Wei¹, ZHANG Hongxiao², WANG Ling³, LIU Jinying¹, MA Wenyuan⁴, SHI Rui¹, ZHANG Yu¹1. School of Medicine, Northwest Minzu University, Lanzhou, Gansu 730030, China; 2. Department of Child Health
Care, The Second Hospital of Lanzhou University; 3. Reproductive Medicine Center, the 940th Hospital of
Joint Logistic Support Force of Chinese People's Liberation Army; 4. Sunan County Health Bureau

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

Abstract: **Objective** To investigate the association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the SPOCK1 and TMEM38B genes and early age at menarche (AAM) in girls from the Sunan region of Gansu Province, so as to provide evidence for the prevention of early AAM. **Methods** From January to July 2023, 159 menstruated girls aged 9 - 18 from Yugur Autonomous County, Zhangye City, Gansu Province were recruited. Participants were divided into an early AAM group (AAM<12.8 years, $n=75$) and a normal AAM group ($n=84$) based on the 25th percentile(12.8 years old) of their AAM. TagSNPs for the candidate genes SPOCK1 and TMEM38B were selected from public NCBI and the shared resources of the 1 000 Genomes Project. Haploview software was used to screen out loci with a minimum allele frequency (MAF) of >0.05, and linkage disequilibrium analysis was performed to finalize the TagSNP. Multivariate logistic regression was

基金项目:中央高校基本科研业务费项目(31920200001);国家自然科学基金项目(81460498);2025 年甘肃省高校研究生“创新之星”项目(2025CXZX-240)

作者简介:张宗翠(1997—),女,硕士研究生在读,主要研究方向为高原地区女童性早熟相关因素。

通信作者:马薇, E-mail: 615269351@qq.com

used to analyze the association between SNPs and the risk of early AAM under different genetic models. **Results** After adjusting for confounders, significant associations with early AAM risk were found for *SPOCK1* gene SNPs rs1859345 (overdominant model: TC vs. TT+CC, OR=2.10, 95%CI: 1.01 - 4.42, $P=0.046$) and rs7701979 (overdominant model: GT vs. GG+TT, OR=2.18, 95%CI: 1.02 - 4.65, $P=0.040$). Significant associations were also identified for *TMEM38B* gene SNPs rs10453225 (codominant model: GT vs. GG, OR=2.83, 95%CI: 1.29 - 6.20, $P=0.024$; dominant model: GT+TT vs. GG, OR=2.38, 95%CI: 1.13 - 4.98, $P=0.020$; overdominant model: GT vs. GG+TT, OR=2.30, 95%CI: 1.21 - 4.40, $P=0.011$), rs4452860 (recessive model: AA vs. GG+GA, OR=0.43, 95%CI: 0.20 - 0.94, $P=0.033$; overdominant model: GA vs. GG+AA, OR=2.13, 95%CI: 1.12 - 4.07, $P=0.021$), and rs12684013 (overdominant model: CT vs. TT+CC, OR=1.96, 95%CI: 1.04 - 3.73, $P=0.037$). **Conclusion** The rs1859345 and rs7701979 loci of *SPOCK* gene, and the rs10453225 locus, rs4452860 locus and rs12684013 locus of *TMEM38B* gene are all correlated with AAM in girls in Sunan region, suggesting these genes may play a role in the genetic regulation of menarche and providing potential genetic markers for the early screening of early AAM.

Keywords: *SPOCK* gene; *TMEM38B* gene; single nucleotide polymorphisms; age at menarche

月经初潮是女性青春期开始的标志。研究发现,月经初潮年龄(age at menarche, AAM)对女性健康有重大影响^[1],包括青春期的行为、社会心理障碍、生育问题以及成年后罹患某些疾病的风险增加^[2-3]。环境因素以及种族差异均可以导致 AAM 提前或推后^[4]。对成长环境相似的双胞胎随访调查表明,高达约 80% 的 AAM 与遗传有关^[5]。一项大规模全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 证实近 400 个基因位点与 AAM 相关^[6]。其中 *TMEM38B*、*SPOCK* 是 GWAS 分析中 AAM 常见单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)中具有最大效应量的主要信号^[7]。与其他地区相比,我国西北地区平均 AAM 居于全国最末^[8],这除了与其身处高海拔、高寒地理环境,以及居民喜肉、好酒的特殊饮食习惯相关外,AAM 是否与基因背景相关,目前暂无相关研究。随着居民生活水平的提高,AAM 呈现相对提前的趋势^[9],且 AAM 提前较 AAM 推迟危害更大^[10]。既往研究提示 AAM 提前对女性身体产生负面影响^[11],也证实 AAM 受基因控制,但较少有研究探讨不同基因型携带者 AAM 提前发生的风险。本研究以甘肃省张掖市肃南裕固族自治县女童为研究对象,分析与 AAM 相关的 SNP 位点,为 AAM 提前的早期筛查和治疗提供重要理论支持。

1 对象和方法

1.1 研究对象 2023 年 1—7 月采用分层整群随机抽样法随机抽取甘肃省张掖市肃南裕固族自治县 6 所学校已月经来潮的女生 159 名,排除数据缺失、身体发育异常、患有严重系统性疾病者。本研究通过西北民族大学伦理委员会批准 (XBMZ-YX-2020031),并获得研究对象与监护人同意并签署知

情同意书。

1.2 样本采集及观察指标 159 名月经来潮女生均完成一般资料以及月经初潮相关信息收集、完成体格检查、肺功能测量和问卷调查,并采集外周静脉血约 4mL。血样采集工作由各乡镇卫生院的专业护士负责,确保操作规范、安全。采集完成后,立即将血样置于-20℃的冰箱中冷冻保存,若因实验安排或其他原因未能在短时间内提取 DNA,则将血样转移至-80℃的冰箱中进行长期保存。血液样本收集完成后交由博森生物科技有限公司进行基因位点测序及分析。

1.3 判定标准 性征评估包括乳房和阴毛,分期标准参考 Tanner 分期标准。乳房 Tanner 分期评估采用视触诊相结合的方式,若两侧乳房发育不一致选择发育明显一侧进行评估。阴毛 Tanner 分期评估采用视诊。本课题组对肃南地区小学、初中、高中 835 份问卷调查显示月经初潮年龄 P_{25} 为 12.8 岁, P_{75} 为 15.1 岁。根据相关统计学理论,将 P_{25} 以下为 AAM 相对提前, $P_{25} \sim P_{75}$ 为 AAM 正常范围, P_{75} 以上为 AAM 相对推迟^[12]。因此,本研究根据 AAM 将研究对象分为提前组 (AAM<12.8 岁, 75 例)、正常组 (12.8 岁≤AAM≤15.1 岁, 84 例)。目前对于 AAM 提前的年龄界定无统一共识,因 AAM 受环境、饮食、遗传等因素影响,不同地区及民族年龄界定不同。因此本研究基于肃南地区女童 AAM 调查分析结果给予合理的年龄界定,与目前文献报道具有一定差异,推测可能与我国西北地区女童 AAM 居于全国最末的特点有关^[8]。

1.4 SNP 位点选择 从美国国立生物技术信息中心 (National Center for Biotechnology Information, NCBI) 和千人基因组计划项目的共享资源网站下载候选基因 *SPOCK*、*TMEM38B* 的所有 SNP 位点。

再根据哈迪温伯格平衡(Hardy-Weinberg)定律筛选具有群体代表性的基因位点。最终选定 rs7701979、rs13357391、rs1859345、rs10054991、rs12653349、rs17779700 6 个基因位点作为 *SPOCK* 的 TagSNP, rs10453225、rs4452860、rs7861820 基因位点作为 *TMEM38B* 的 TagSNP。见图 1。基因测序及分型由博森生物科技公司采用 Massarray SNP 实验技术进行详细分析。

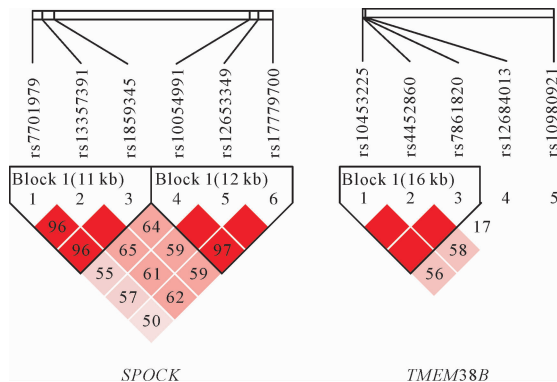


图 1 *SPOCK*、*TMEM38B* 基因连锁不平衡图
Fig. 1 Linkage disequilibrium map of *SPOCK* and *TMEM38B* genes

1.5 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用拟合优度 χ^2 检验验证数据的 Hardy-Weinberg 平衡。采用 logistic 回归分析方法分析 *SPOCK*、*TMEM38B* 的 SNP 位点分型与 AAM 的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 月经初潮年龄提前组与正常组女生临床资料比较 AAM 提前组女生身高、体重、腰围均低于正常组($P < 0.05$)。AAM 提前组与正常组比较,皮褶厚度、血红蛋白浓度、肺活量以及体质量指数(body mass index, BMI)比较,差异无统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。AAM 提前组与正常组的乳腺 Tanner 分期与阴毛 Tanner 分期比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 *SPOCK* 基因的 SNPs 与肃南女生月经初潮年龄提前风险的关联分析 以是否发生 AAM 提前为因变量(否=0,是=1),以 *SPOCK* 基因的 SNP 位点不同遗传模型为自变量,进行多因素 logistic 回归分析。rs1859345 位点:在超显性遗传模式下,与基因型 TT+CC 比较,基因型 TC 的女生 AAM 提前

表 1 AAM 提前组与正常组女生临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of clinical data between girls with premature menstruation and girls with normal menstruation ($\bar{x} \pm s$)

影响因素	提前组($n=75$)	正常组($n=84$)	t/χ^2 值	P 值
AAM(岁)	10.48 $\pm$ 1.04	13.96 $\pm$ 1.02	21.21 ^a	<0.001
身高(cm)	156.48 $\pm$ 8.23	162.70 $\pm$ 5.50	5.66 ^a	<0.001
体重(kg)	49.53 $\pm$ 11.27	54.55 $\pm$ 8.53	3.19 ^a	0.002
腰围(cm)	71.15 $\pm$ 9.27	74.32 $\pm$ 6.94	2.46 ^a	0.015
皮褶厚度(cm)	2.16 $\pm$ 0.83	2.24 $\pm$ 0.74	0.60 ^a	0.552
肺活量(mL)	2 107.04 $\pm$ 443.13	2 140.99 $\pm$ 367.89	0.53 ^a	0.599
血红蛋白浓度(g/L)	159.49 $\pm$ 14.65	157.02 $\pm$ 14.34	1.07 ^a	0.285
BMI[kg/m ² ,例(%)]				
<18	21(28.00)	11(13.10)	5.52 ^b	0.063
18~25	49(65.33)	67(79.76)		
>25	5(6.67)	6(7.14)		

注:^a t 值,^b χ^2 值。

表 2 AAM 提前组与正常组女性性征发育分期比较(例,%)

Tab. 2 Comparison of the developmental stages of female sexual characteristics between the premature menstruation group and normal menstruation group(n ,%)

Tanner 分期	≤ 3	> 3	χ^2 值	P 值
乳腺				
提前组($n=75$)	23(30.67)	52(69.33)	14.70	<0.001
正常组($n=84$)	6(7.14)	78(92.86)		
阴毛				
提前组($n=75$)	48(64.0)	27(36.0)	31.39	<0.001
正常组($n=84$)	17(20.24)	67(79.76)		

的风险显著增加($OR = 2.10, P = 0.046$)。rs7701979 位点:在超显性遗传模式下,与基因型 GG+TT 比较,基因型 GT 的女生 AAM 提前风险显著增加($OR = 2.18, P = 0.040$)。rs10054991、rs13357391、rs12653349、rs17779700 位点:在超显性遗传模式、加性遗传模式、显性遗传模式和隐性遗传模式下各基因型间比较,AAM 提前发生的风险差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 *TMEM38B* 基因 SNPs 与肃南女生月经初潮年龄提前风险的关联分析 以是否发生 AAM 提前为因变量(否=0,是=1),以 *TMEM38B* 基因的 SNP 位点不同遗传模型为自变量,进行多因素 logistic 回归分析。rs10453225 位点:在共显性遗传模式下,与基因型 GG 相比,基因型 GT 的女生 AAM 提前风险显著增加($OR = 2.83, P = 0.024$)。在显性遗传模式下,与基因型 GG 相比,基因型 GT+TT 的女生 AAM 提前风险显著增加($OR = 2.38, P = 0.020$)。在超显性模式下,与基因型 GG+TT 相比,基因型 GT AAM 提前风险显著增加($OR = 2.30, P = 0.011$)。rs4452860 位点:在隐性遗传模式下,与基因型 GG+GA 比较,基因型 AA 的女生

表 3 SPOCK 基因上 6 个候选 SNP 与 AAM 提前风险的关联分析($n, \%$)

Tab. 3 Association analysis of six candidate SNPs on SPOCK gene with the risk of early AAM($n, \%$)

SNP-ID	模型	基因型	提前组	正常组	OR 值(95%CI)	P 值
rs1859345	共显性	TT	56(75.68)	51(62.20)	1.00	0.130
		TC	14(18.92)	27(32.93)	2.12(1.00~4.48)	
		CC	4(5.40)	4(4.88)	1.10(0.26~4.62)	
	显性	TT	56(75.68)	51(62.20)	1.00	0.069
		TC+CC	18(24.32)	31(37.80)	1.89(0.94~3.78)	
	隐性	TT+CT	70(94.59)	78(95.12)	1.00	0.130
		CC	4(5.41)	4(4.88)	0.90(0.22~3.72)	
	超显性	TT+CC	60(81.08)	55(67.07)	1.00	0.046
		TC	14(18.92)	27(32.93)	2.10(1.01~4.42)	
	加性	—	—	—	1.49(0.85~2.61)	0.160
rs7701979	共显性	GG	59(79.73)	54(65.85)	1.00	0.120
		GT	13(17.57)	26(31.71)	2.19(1.02~4.68)	
		TT	2(2.70)	2(2.44)	1.09(0.15~8.03)	
	显性	GG	59(79.73)	54(65.85)	1.00	0.051
		GT+TT	15(20.27)	28(34.15)	2.04(0.99~4.22)	
	隐性	GG+GT	72(97.30)	80(97.56)	1.00	0.920
		TT	2(2.70)	2(2.44)	0.90(0.12~6.56)	
	超显性	GG+TT	61(82.43)	56(68.29)	1.00	0.040
		GT	13(17.57)	26(31.71)	2.18(1.02~4.65)	
	加性	—	—	—	1.71(0.90~3.26)	0.094
rs10054991	共显性	AA	52(71.23)	55(66.27)	1.00	0.059
		AG	20(27.40)	25(30.12)	1.18(0.59~2.38)	
		GG	1(1.37)	3(3.61)	2.84(0.29~28.14)	
	显性	AA	52(71.23)	55(66.27)	1.00	0.501
		AG+GG	21(28.77)	28(33.73)	1.26(0.64~2.49)	
	隐性	GG+GT	72(98.63)	80(96.39)	1.00	0.360
		TT	1(1.37)	3(3.61)	2.70(0.27~26.54)	
	超显性	GG+TT	53(72.60)	58(69.88)	1.00	0.710
		GT	20(27.40)	25(30.12)	1.14(0.57~2.29)	
	加性	—	—	—	1.30(0.71~2.39)	0.390
rs13357391	共显性	TT	56(74.67)	51(61.45)	1.00	0.150
		CT	15(20.0)	28(33.73)	2.05(0.98~4.27)	
		CC	4(5.33)	4(4.82)	2.84(0.26~4.62)	
	显性	TT	56(74.67)	51(61.45)	1.00	0.075
		CT+CC	19(25.33)	32(38.55)	1.85(0.93~3.66)	
	隐性	TT+CT	71(94.67)	79(95.18)	1.00	0.881
		CC	4(5.33)	4(4.82)	0.90(0.22~3.73)	
	超显性	TT+CC	60(80.00)	55(66.27)	1.00	0.051
		CT	15(20.00)	28(33.73)	2.04(0.99~4.21)	
	加性	—	—	—	1.47(0.85~2.57)	0.172
rs12653349	共显性	AA	52(72.22)	55(67.90)	1.00	0.790
		AG	19(26.39)	24(29.63)	1.19(0.59~2.43)	
		GG	1(1.39)	2(2.47)	1.89(0.17~21.48)	
	显性	AA	52(72.22)	55(67.90)	1.00	0.560
		AG+GG	20(27.78)	26(32.10)	1.23(0.61~2.46)	
	隐性	AA+AG	71(98.61)	79(97.53)	1.00	0.630
		GG	1(1.39)	2(2.47)	1.80(0.16~20.25)	
	超显性	AA+GG	53(73.61)	57(70.37)	1.00	0.660
		AG	19(26.39)	24(29.63)	1.17(0.58~2.39)	
	加性	—	—	—	1.24(0.66~2.32)	0.510
rs17779700	共显性	AA	53(71.62)	56(66.67)	1.00	0.750
		GA	20(27.03)	26(30.95)	1.23(0.61~2.46)	
		GG	1(1.35)	2(2.38)	1.89(0.17~21.49)	
	显性	AA	53(71.62)	56(66.67)	1.00	0.501
		GA+GG	21(28.38)	28(33.33)	1.26(0.64~2.49)	
	隐性	AA+GA	73(98.65)	82(97.62)	1.00	0.630
		GG	1(1.35)	2(2.38)	1.78(0.16~20.05)	
	超显性	AA+GG	54(72.97)	58(69.05)	1.00	0.590
		GA	20(27.03)	26(30.95)	1.21(0.61~2.42)	
	加性	—	—	—	1.26(0.68~2.35)	0.460

AAM 提前 的风险显著降低 ($OR = 0.43, P = 0.033$)。在超显性遗传模式下,与基因型 GG+AA 相比,基因型 GA 的女生 AAM 提前 的风险显著增加 ($OR = 2.13, P = 0.021$)。rs12684013 位点:在超显性遗传模式下,与基因型 TT+CC 比较,基因型 CT 的女生 AAM 提前 的风险显著增加 ($OR = 1.96, P = 0.037$)。见表 4。

表 4 *TMEM38B* 基因上 3 个候选 SNP 与 AAM 提前风险的关联分析(例,%)

Tab. 4 Association analysis of three candidate SNPs on *TMEM38B* gene with the risk of early AAM(*n*,%)

SNP-ID	模型	基因型	提前组	正常组	OR 值(95%CI)	P 值
rs10453225	共显性	GG	25(34.72)	15(18.29)	1.00	0.024
		GT	30(41.67)	51(62.20)	2.83(1.29~6.20)	
		TT	17(23.61)	16(19.51)	1.57(0.62~4.00)	
	显性	GG	25(34.72)	15(18.29)	1.00	0.020
		GT+TT	47(65.28)	67(81.71)	2.38(1.13~4.98)	
	隐性	GG+GT	55(76.39)	66(80.49)	1.00	0.540
		TT	17(23.61)	16(19.51)	0.78(0.36~1.70)	
	超显性	GG+TT	42(58.33)	31(37.80)	1.00	0.011
		GT	30(41.67)	51(62.61)	2.30(1.21~4.40)	
	加性	—	—	—	1.30(0.82~2.07)	0.270
rs4452860	共显性	GG	19(26.39)	18(22.22)	1.00	0.042
		GA	31(43.06)	50(61.73)	1.70(0.78~3.73)	
		AA	22(30.56)	13(16.05)	0.62(0.24~1.60)	
	显性	GG	19(26.39)	18(22.22)	1.00	0.550
		GA+AA	53(73.61)	63(77.78)	1.25(0.60~2.63)	
	隐性	GG+GA	50(69.44)	68(83.95)	1.00	0.033
		AA	22(30.56)	13(16.05)	0.43(0.20~0.94)	
	超显性	GG+AA	41(56.94)	31(38.27)	1.00	0.021
		GA	31(43.06)	50(61.73)	2.13(1.12~4.07)	
	加性	—	—	—	0.80(0.50~1.28)	0.350
rs12684013	共显性	TT	25(33.78)	23(27.71)	1.00	0.099
		CT	27(36.49)	44(53.01)	1.77(0.84~3.72)	
		CC	22(29.73)	16(19.28)	0.79(0.34~1.86)	
	显性	TT	25(33.78)	23(27.71)	1.00	0.410
		CT+CC	49(66.22)	60(72.29)	1.33(0.67~2.63)	
	隐性	TT+CT	52(70.27)	67(80.72)	1.00	0.130
		CC	22(29.73)	16(19.28)	0.56(0.27~1.18)	
	超显性	TT+CC	47(63.51)	39(46.99)	1.00	0.037
		CT	27(36.49)	44(53.01)	1.96(1.04~3.73)	
	加性	—	—	—	0.92(0.60~1.41)	0.710

3 讨 论

3.1 AAM 对女性健康的影响 研究发现,AAM 与死亡率呈负相关,AAM 每提前 1 年,死亡率平均增加 2.4%^[13]。AAM 提前也与高龄产妇胰岛素抵抗存在相关性,AAM 较早的女性患妊娠期糖尿病的风险更高^[14]。AAM 较早的女性,体内雌激素水平升高也较早,过早的雌激素刺激能诱发胰岛素抵抗、反复呼吸道感染、哮喘及身材矮小^[1,15]。AAM 提前的孕妇娩出端粒长度较短的新生儿可能性较大,影响新生儿寿命及健康^[16],说明 AAM 提前对女性健康产生重大影响。

3.2 *SPOCK* 的 SNP 位点与 AAM 的关联性

SPOCK 是一种在卵巢、肺和肾脏等中高表达的细胞外蛋白多糖^[17],能显著抑制基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 激活^[18]。MMP-2 是介导周期性子宫内膜脱落的关键因素^[19]。结合本研究结果,推测 *SPOCK* 可能通过抑制 MMP-2 发挥调节 AAM 的作用。同时发现,AAM 与 *SPOCK* 的 rs1859345、rs7701979 等 SNP 位点具有显著关联性。*SPOCK* 的两个 SNP (rs1859345、rs7701979) 位于内含子增强子区域。rs7701979 处的“G→T”变化可能导致转录因子 v-Myb 的结合位点去除,而 rs1859345 处的“T→C”变

化可能导致转录因子 GATA-1 结合位点的产生^[18]。推测 *SPOCK* 的 SNP 位点的改变, 不仅从基因层面调控 AAM, 也可能通过调控激素水平, 进而对 AAM 产生显著影响。本研究结果可为 AAM 异常相关疾病的早期诊断和干预提供潜在靶点。

3.3 *TMEM38B* 的 SNP 位点与 AAM 的关联性

GWAS 揭示在 L9q31.2 位点的 SNPs 与青春期提前相关, 其中与该位点最近的基因包括 *TMEM38B*^[20]。*TMEM38B* 在小鼠脑内强烈表达, 该基因缺陷可导致新生儿死亡^[21]。本研究发现, *TMEM38B* 的 rs10453225、rs4452860、rs12684013 位点与 AAM 具有显著关联性, 不同基因型携带者 AAM 提前的风险不同。*TMEM38B* 主要参与编码内质网三聚体胞内阳离子通道 B 型 (trimeric intracellular cation channel, TRIC-B), 影响内质网到细胞浆的 Ca^{2+} 通量^[22-23]。在卵巢细胞中, TRIC-B 活性以及正常的钙通量对于维持合成雌激素相关酶的活性和表达至关重要。钙离子可以激活某些信号通路, 促进胆固醇向雌激素的转化, 从而影响雌激素的合成与分泌^[24]。雌激素是启动月经初潮的关键激素之一, 合成、分泌或信号传递出现异常, 可能导致 AAM 提前或延迟。因此, 推测 *TMEM38B* 通过影响钙通量, 在细胞水平上影响雌激素的合成、分泌以及雌激素受体的功能, 进而通过雌激素对女性生殖系统的产生作用, 最终影响 AAM。

本研究探究肃南地区不同基因型携带者 AAM 提前发生的风险, 为 AAM 的遗传机制以及相关疾病的防治提供理论依据与数据支撑。肃南地区有着独特的地理环境与民族文化, 居民在长期繁衍生息过程中, 形成了独具特色的基因库, 这为研究 AAM 的遗传影响因素提供新的思路。本研究运用基因分型技术, 对 *SPOCK*、*TMEM38B* 的多个基因位点进行检测, 结果表明, 携带特定基因型的女性, AAM 提前发生的风险显著高于其他基因型携带者。这可能是因为该位点的突变改变了转录因子的结合模式, 使得相关基因表达异常, 影响体内激素的正常调控, 进而导致 AAM 提前。同时, 结合环境因素分析, 推测生活在高海拔地区, 且携带易感基因型的女性, AAM 提前发生的风险更高。高海拔地区的低氧环境, 可能与特定基因型交互作用, 加速下丘脑-垂体-性腺轴的启动, 致使 AAM 提前。未来仍需要大量临床样本进一步验证本实验结论。

参考文献

[1] Rivas PM, Torres MB, Torres CN. Age of the onset of menarche and its complications: A literature review[J]. Int

J Gynaecol Obstet, 2023,162(1):244-255.

- [2] Bertomeu-Gonzalez V, Cordero A, Ruiz-Nodar JM, et al. Risk factors for major adverse cardiovascular events in postmenopausal women: UK Biobank prospective cohort study [J]. Atherosclerosis, 2023,386:117372.
- [3] Gong J, Harris K, Peters S, et al. Reproductive factors and the risk of incident dementia: A cohort study of UK Biobank participants[J]. PLoS Med, 2022,19(4):e1003955.
- [4] Long C, Benny P, Yap J, et al. A systematic review of genetics and reproductive health outcomes: Asian perspective [J]. Reprod Sci, 2024,31(2):309-319.
- [5] Tsinopoulou VR, Bacopoulou F, Fidani S, et al. Genetic determinants of age at menarche: Does the *LIN28B* gene play a role? A narrative review[J]. Hormones (Athens), 2025, 24(1):167-177.
- [6] Day FR, Thompson DJ, Helgason H, et al. Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk [J]. Nat Genet, 2017,49(6):834-841.
- [7] Busch AS, Hagen CP, Assens M, et al. Differential impact of genetic loci on age at thelarche and menarche in healthy girls[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018,103(1):228-234.
- [8] 孟鑫. 中国青少年女性月经初潮年龄变化趋势及影响因素的研究[D]. 济南: 山东大学, 2018.
Meng X. A study on the trend and influencing factors of menarche age in Chinese adolescent girls[D]. Jinan: Shandong University, 2018. (in Chinese)
- [9] Ma N, Shi D, Dang JJ, et al. Secular trends and urban-rural disparities in the median age at menarche among Chinese han girls from 1985 to 2019[J]. World J Pediatr, 2023,19(12): 1162-1168.
- [10] Zhou S, Xu Y, Xiong J, et al. Cross-trait multivariate GWAS confirms health implications of pubertal timing[J]. Nat Commun, 2025,16(1):799.
- [11] Xiang Y, Tanwar V, Singh P, et al. Early menarche and childbirth accelerate aging-related outcomes and age-related diseases: Evidence for antagonistic pleiotropy in humans [J]. Elife, 2025,13:RP102447.
- [12] 海波, 沈蕙, 邢鹏飞, 等. 苏州市中小学女生超重肥胖与月经初潮年龄提前的相关性研究[J]. 中国初级卫生保健, 2022,36(2):101-102.
Hai B, Shen H, Bing PF, et al. Correlation between overweight and obesity and earlier age of menarche among schoolgirls in Suzhou [J]. Chin J Primary Health Care, 2022,36(2):101-102. (in Chinese)
- [13] Oyama S, Duckham RL, Pomer A, et al. Association between age at menarche and cardiometabolic risk among Samoan adults[J]. Am J Hum Biol, 2024,36(1):e23982.
- [14] Dong B, Zhi M, Han M, et al. Early menarche is associated with insulin resistance in advanced maternal age before delivery[J]. Gynecol Endocrinol, 2020,36(4):341-345.
- [15] Tinano FR, Machado I, Latronico AC, et al. Shared pathophysiological mechanisms and genetic factors in early menarche

- and polycystic ovary syndrome[J]. J Neurosci, 2025, 45(11): e1681242024.
- [16] Wang L, Song L, Liu B, et al. Earlier maternal menarche is associated with shorter newborn telomere length[J]. Eur J Pediatr, 2020, 179(10):1507-1513.
- [17] Sun LR, Li SY, Guo QS, et al. SPOCK1 involvement in epithelial-to-mesenchymal transition: A new target in cancer therapy? [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12:3561-3569.
- [18] Liu YZ, Guo YF, Wang L, et al. Genome-wide association analyses identify *SPOCK* as a key novel gene underlying age at menarche[J]. PLoS Genet, 2009, 5(3):e1000420.
- [19] Boizet-Bonhoure B, Dejjardin S, Girard M, et al. Adenomyotic lesions are induced in the mouse uterus after exposure to NSAID and EE2 mixtures at environmental doses [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(4):2003.
- [20] Tsai MC, Hsu CH, Chu SK, et al. Genome-wide association study of age at menarche in the Taiwan Biobank suggests *NOL4* as a novel associated gene[J]. J Hum Genet, 2023, 68(5):339-345.
- [21] Kang H, Lee CJ. Transmembrane proteins with unknown function (TMEMs) as ion channels; Electrophysiological properties, structure, and pathophysiological roles[J]. Exp Mol Med, 2024, 56(4):850-860.
- [22] Jovanovic M, Mitra A, Besio R, et al. Absence of TRIC-B from type XIV osteogenesis imperfecta osteoblasts alters cell adhesion and mitochondrial function - A multi-omics study[J]. Matrix Biol, 2023, 121:127-148.
- [23] Mehta P, Vishvkarma R, Gupta S, et al. Exome sequencing identified mutations in the *WNT1* and *COL1A2* genes in osteogenesis imperfecta cases[J]. Mol Biol Rep, 2024, 51(1):449.
- [24] 马超. 基于 SSCs/OCs 探讨木豆异黄酮预防骨质疏松症形成的作用机制[D]. 广州:广州中医药大学, 2024.
- Ma C. Exploring the Mechanism of Cajanin in preventing osteoporosis formation based on SSCs/OCs[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2024. (in Chinese)
- 收稿日期:2025-02-12 修回日期:2025-06-24 本文编辑:李少川

收稿日期:2025-02-12 修回日期:2025-06-24 本文编辑:李少闻

(上接第 1290 页)

- [14] Hebronn KE, Hernandez ER, Yohe ME. The RASopathies: From pathogenetics to therapeutics[J]. Dis Model Mech, 2022, 15(2):dmm049107.
- [15] Chen H, Li X, Liu X, et al. Clinical and mutation profile of pediatric patients with RASopathy-associated hypertrophic cardiomyopathy: Results from a Chinese cohort[J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14(1):29.
- [16] Elsayed S, Elmakawy GA, Abdelrazek IM, et al. An update on 3M syndrome: Review of clinical and molecular aspects and report of additional families[J]. Am J Med Genet A, 2025, 197(8):e64068.
- [17] Nazaryan-Petersen L, Bjerregaard VA, Nielsen FC, et al. Chromothripsis and DNA repair disorders[J]. J Clin Med, 2020, 9(3):613.
- [18] Ababou M. Bloom syndrome and the underlying causes of genetic instability[J]. Mol Genet Metab, 2021, 133(1):35-48.
- [19] Biggs SE, Gilchrist B, May KR. Chromosome 22q11.2 Deletion (DiGeorge Syndrome): Immunologic features, diagnosis, and management[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2023, 23(4):213-222.
- [20] Kozel BA, Barak B, Kim CA, et al. Williams syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1):42.
- [21] Jacquin C, Landais E, Poirsier C, et al. 1p36 deletion syndrome: Review and mapping with further characterization of the phenotype, a new cohort of 86 patients[J]. Am J Med Genet A, 2023, 191(2):445-458.
- [22] Barlow DP, Bartolomei MS. Genomic imprinting in mam-
- [23] Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: First international consensus statement[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(2):105-124.
- [24] Kalsner L, Chamberlain SJ. Prader-Willi, Angelman, and 15q11-q13 duplication syndromes[J]. Pediatr Clin North Am, 2015, 62(3):587-606.
- [25] Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M, et al. Mechanisms in endocrinology: Novel genetic causes of short stature[J]. Eur J Endocrinol, 2016, 174(4):R145-R173.
- [26] Zhou E, Hauser BR, Jee YH. Genetic evaluation in children with short stature[J]. Curr Opin Pediatr, 2021, 33(4):458-463.
- [27] Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(9):3080-3092.
- [28] Aggarwal S. Role of whole exome sequencing for unidentified genetic syndromes[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2021, 33(2):112-122.
- [29] Gravholt CH, Andersen NH, Christin-Maitre S, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome[J]. Eur J Endocrinol, 2024, 190(6):G53-G151.
- [30] Dawson AJ, Cox J, Hovanes K, et al. PWS/AS MS-MLPA confirms maternal origin of 15q11.2 microduplication[J]. Case Rep Genet, 2015, 2015:474097.

收稿日期:2025-09-02 修回日期:2025-10-15 本文编辑:王悦