

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.04.020

· 综述 ·

青春期发育与肥胖相关性的研究进展

罗璇 综述,熊丰 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R725.8

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2019)04-0061-03

Advances of Puberty and Childhood Obesity

Luo Xuan, Xiong Feng (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

青春期发育是一个受下丘脑-垂体-性腺轴调控的复杂而又短暂的过程,受营养、能量代谢、环境等多种因素影响。全球性人群调查提示青春期发育存在年代提前现象。2003-2005 年中华医学会儿科学会内分泌、遗传代谢学组对中国九省市上万名儿童进行调查,发现自 1979 年以来,中国城区女孩的初潮年龄提前 1.23 岁,中国城区男孩的初潮年龄提前 2.07 岁^[1,2]。1988-1994 年、1999-2002 年、2003-2008 年美国营养与健康调查数据 (NHANES) 显示,美国女童初潮平均年龄分别为 12.53 岁、12.34 岁、12.00 岁,符合年代提前趋势^[3]。2009-2010 年在 Safari F 等^[4]对伊朗女童的调查显示,伊朗女童月经来潮及阴毛初现平均年龄分别较 2003 年提前 0.16 岁、0.67 岁。

随着全球经济的飞速发展,儿童和青少年肥胖率也逐年上升,并成为主要的全球公共问题。在中国城市,约有 8% 的儿童处于肥胖状态^[5]。2010 年美国儿童和青少年肥胖率达到 17%,较 40 年前几乎翻了 2 倍^[6]。全球疾病负担研究肥胖协作组 (The GBD 2015 Obesity Collaborators) 从 1980-2015 年对全球 195 个国家肥胖人群进行统计分析,结果显示共有 1.077 亿儿童患有肥胖症,且儿童肥胖增长率较成人快^[7]。

1 青春期发育与肥胖儿童的关系

越来越多的研究表明,乳房发育、月经初潮、阴毛初现等预示青春期启动的指标在肥胖女童中存在提前现象。Crocker M K 等^[8]研究显示,在 5~17 岁美国女孩中,雌激素水平、骨龄、乳房分期、子宫长度与身体质量指数 (body mass index, BMI) 呈现正相关。有研究者对北京 9 778 名 6~18 岁学龄期女性儿童进行调查并分析青春期发育与肥胖的相关性,以第二性征发育各阶段的中位年龄划分早发育组和晚发育组,结果显示早发育组 BMI 显著高于晚发育组 ($P < 0.01$)^[9]。

近年来对男童的研究较女童少,男童的青春期发育较难判断,因而肥胖对男童性发育的影响存在争议。多数研究者认为肥胖男童存在性激素代谢紊乱、性功能减退、性发育延迟。然而,在 Sørensen K 等^[10]的研究中,以 1991-1993 年的 824 例丹麦男孩与 2006-2008 年的 704 例丹麦男孩相比较,2006-2008 年时期的男孩较 1991-1993 年时期男孩超重和肥胖患病率几乎增加 1 倍,但

是,以睾丸容积 (大于 3 mL) 和生殖器分期评估青春期启动的年龄提前了大约 3 个月,说明青春期启动在肥胖男孩中仍然存在提前现象。

2 青春期发育与肥胖相关性的潜在机制

2.1 胰岛素

研究显示在肥胖儿童中存在胰岛素抵抗现象及高胰岛素血症,美国肥胖儿童胰岛素抵抗发生率为 52.1%^[11]。胰岛素抵抗及高胰岛素有可能促进青春期发育。有研究者对 164 例性早熟患儿和 99 名正常女童的回顾性研究发现,性早熟组空腹胰岛素水平、胰岛素抵抗现象明显高于正常组 ($P = 0.001$)^[12]。胰岛素影响青春期发育的具体机制尚不明确,目前主要研究机制如下。

2.1.1 调控性激素 性激素结合蛋白 (sex hormone-binding globulin, SHBG) 由肝脏产生的糖蛋白,能与睾酮及雌二醇特异性结合并参与转运,且与睾酮的亲和力高于雌二醇。高胰岛素血症患者体内由于 SHBG 合成减少,睾酮及雌二醇的灭活被削弱,外周循环中的游离睾酮及雌二醇水平将会升高^[13]。

胰岛素已经被证实具有促性腺激素效应,可直接作用于卵巢促进雌激素及雄激素分泌^[14-15]。卵巢上的胰岛素受体具有酪氨酸激酶活性,胰岛素与卵巢上的胰岛素受体特异性结合,激活酪氨酸蛋白激酶,并激活细胞质内的胰岛素受体底物等,活化 Ras 产生级联放大过程 (Ras-MAP 激酶途径),促使卵巢细胞基因表达、生长、增殖和分化,促进雌激素及雄激素分泌^[16]。

2.1.2 调控促性腺激素 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3-K) 信号通路在调节类固醇激素生成中起到关键作用^[17]。胰岛素与卵巢和肾上腺胰岛素受体特异性结合,在细胞膜上生成肌醇蛋白,与酪氨酸磷酸化的细胞内胰岛素受体底物结合,活化 PI3-K 以催化蛋白激酶 B 活性,增强卵巢和肾上腺类固醇激素合成过程中关键酶 (CYP17 复合酶) 的活性,促使肾上腺功能早现,使黄体生成素 (LH)、卵泡刺激素 (FSH) 分泌增加。动物实验表明,在小鼠逐渐肥胖的过程中,胰岛素介导的 PI3-K 信号通路的激活逐渐增强^[16-17]。

2.1.3 调控促性腺激素释放激素 (GnRH) 有研究者提出,胰岛素可直接作用于下丘脑 GnRH 神经元上的胰岛素受体参与调节神经内分泌-生殖轴^[14]。Divall S A

等^[14]通过高脂饮食建造肥胖雌鼠模型,并以敲除 GnRH 神经元上的胰岛素受体作为实验组,测定离体条件雌鼠下丘脑 GnRH 分泌情况,结果显示对照组明显高于实验组($P < 0.05$)。胰岛素已经被证实有潜在 G 蛋白偶联受体特性,可参与调节钙离子信号通路,激活 GnRH 神经元分泌 GnRH^[14]。Blank S K 等^[15]提出,成人多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)患者 GnRH 脉冲频率增加是由于 GnRH 脉冲器对孕酮敏感性降低所致。合并高雄激素血症的 PCOS 患者 GnRH 脉冲器对孕酮敏感性有降低,因而 LH 水平增加,FSH 降低。但是,同时合并高雄激素血症和高胰岛素血症的 PCOS 患者 GnRH 脉冲器对孕酮敏感性相对增高,GnRH 脉冲频率接近正常,LH 水平相对降低,FSH 有代偿性回升。由此,胰岛素可代偿提高 GnRH 对孕酮的敏感性,促进发育,但具体机制仍未明确。

2.2 瘦素(Leptin)

瘦素主要是受 Lep/LEP 基因编码,由白色脂肪合成和分泌的激素,可以抑制食欲,增加能量代谢消耗,减少脂肪合成,从而减轻体重。瘦素目前被认为是反映体内能量状态的信号,饥饿状态下瘦素会急剧降低,而瘦素缺乏则可以引起肥胖。但是,诸多研究发现,在肥胖者体内存在高瘦素血症及瘦素抵抗现象^[18-19]。

越来越多的研究证实,瘦素在青春期发育及生殖过程中发挥重要作用^[19-22]。Lep/LEP 基因或瘦素受体基因突变的患者不仅肥胖率增高,也不能正常进入青春期,并在后期表现出低促性腺激素性腺功能减退症,如第二性征不能发育、不孕等。但是,补充人工瘦素可以启动青春期的发育^[20]。有研究者发现,饥饿状态(禁食 48 h)的小鼠 LH 水平下降,而对其予以急性补充瘦素后,LH 脉冲频率及水平提高;对于饱腹的小鼠中断其脑室分泌瘦素则会打破 LH 的分泌循环^[19-20]。在人类和啮齿动物妊娠期间,血清瘦素水平也有增高^[19,21]。由此推测,机体可能是通过识别瘦素水平以评估能量状态是否满足青春期的发育,这也为“临界体重”假说提供证据。

近年来发现在下丘脑-垂体-性腺轴上均有瘦素受体表达。瘦素通过与下丘脑 KISS-1 神经元上的瘦素受体结合,促进 KISS-1 基因表达,促进 GnRH 释放。在瘦素缺乏的肥胖小鼠中发现 KISS-1 mRNA 表达有减少,而用瘦素处理后 KISS-1 mRNA 的表达部分可恢复。同时,在缺乏瘦素的小鼠脑室内注射 Kisspeptin 能促进促性腺激素释放^[22]。体外实验表明,早期妊娠期间(妊娠 10 ~ 14 d)猪的垂体前叶细胞、卵巢颗粒细胞瘦素受体 mRNA 表达增加。单独瘦素水平增加能促进垂体前叶细胞分泌 LH。但是,在瘦素和 GnRH 联合情况下,当瘦素浓度增加到一定水平则会抑制 GnRH 对于垂体前叶的作用,使 LH 分泌减少。这提示一定浓度的瘦素可能上调垂体前叶细胞对 GnRH 的敏感性。同时,还发现卵巢可能是瘦素的来源之一,瘦素可通过自身分泌或旁分泌途径直接作用于卵巢调节卵巢功能^[21,23]。

2.3 Kisspeptin

Kisspeptin 是有 KISS-1 基因编码的一组肽类激素,直接作用于下丘脑上的 GPR54(G 蛋白偶联受体),激活

GnRH 神经元分泌 GnRH,促进促性腺激素释放。李素娟^[20]对北京 647 名中小学生的调查发现,体质量超重的女生血清 Kisspeptin 水平较体质量正常的女生明显增高($P = 0.02$),而男生血清 Kisspeptin 水平则与体质量呈现正相关。因此,Kisspeptin 不仅是青春期发育的重要激素,同时也与肥胖有关。大量研究证实 Kisspeptin 对调节能量代谢有一定作用^[20,24]。KISS-1 受体基因敲除的雌性小鼠表现出高瘦素水平、肥胖及糖尿病表型^[24]。目前研究表明,Kisspeptin 的表达不仅受瘦素调控,同时也受胰岛素调控。Qiu X 等^[25]动物实验研究表明,青春期 KISS-1 神经元兴奋性有增高,而胰岛素能提高 KISS-1 神经元兴奋性。同时,敲除 KISS-1 神经元上胰岛素受体的小鼠会出现低 LH 水平现象,间接提示 KISS-1 表达下降。而在此基础上敲除 KISS-1 神经元上瘦素受体的小鼠 LH 水平有代偿性增高,说明胰岛素并不是 Kisspeptin 参与能量调节的直接因子,还需要瘦素协同作用。

近年来,有研究者提出 Kisspeptin 与多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)的发生有关,并假设下丘脑表达 Kisspeptin 增多,从而扰乱下丘脑-垂体-性腺轴引起 PCOS。为了验证假设,Kondo M 等^[26]用抗黄体酮 RU486 建立 PCOS 小鼠模型,通过测定 Kisspeptin 的免疫活性,发现用 RU486 处理后的小鼠较对照组,下丘脑弓状核上表达 Kisspeptin 的阳性细胞明显增多,且 LH 脉冲频率增高。Osuka S 等^[27]在产前及产后以双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)处理小鼠建造两种不同雄激素化的 PCOS 小鼠模型并评估发情周期、LH 水平和 Kisspeptin 的表达,结果显示产后以 DHT 处理的小鼠体质量增加,发情时间延迟,但 LH 水平正常。与此相反,产前以 DHT 处理的小鼠 LH 水平增高,发情周期不规则,但体质量正常,且弓状核中的 Kisspeptin 表达水平增高,表明产前接触雄激素可能导致 Kisspeptin 表达活化,猜测这可能是表现为 LH 水平增高、体质量正常的 PCOS 的发生机制。有研究发现,PCOS 患者卵泡液中 Kisspeptin 水平、卵巢颗粒细胞 KISS-1 mRNA 水平显著高于正常者,且正常者卵巢颗粒细胞 KISS-1 mRNA 水平与 BMI 呈正相关($r = 0.743, P < 0.01$),PCOS 患者 KISS-1 基因表达水平则与 BMI 无相关性^[28]。由此可见,卵巢表达的 Kisspeptin 在 PCOS 中可能是通过调节颗粒细胞发挥作用,且与机体能量状态有关。

2.4 环境内分泌干扰物(environmental endocrine disruptors, EEDs)

EEDs 能影响性发育、生殖功能和肥胖^[29]。EEDs 可以在产前至产后及青春期发育的任何一个时期进入机体,直接作用于下丘脑-垂体-性腺轴的任一环节,引起性发育异常或生殖系统功能紊乱。EEDs 还能增加机体脂肪细胞数量及大小,促进机体食欲,导致肥胖。国内有研究表明,发育早期暴露双酚 A 会降低脂肪组织瘦素 mRNA 表达,使青春期雌鼠瘦素水平明显降低^[30]。有国外研究者假设 EEDs 可直接通过 Kisspeptin/leptin 信号通路影响下丘脑-垂体-性腺轴并进行了动物实验,结果提示长期暴露于三丁基氯化锡的雌鼠表达 Kisspeptin、GnRH、LH 水平下降。与之相反的是,一些提示代谢的

指标,如体质量、胰岛素、瘦素均明显增高;同时还发现雌鼠体内 Kisspeptin 水平与瘦素水平呈负相关,为假设提供了证据^[29]。

青春期的发育与肥胖的相关性受到越来越多的关注,目前一致认为肥胖能促进青春期发育。胰岛素、瘦素作为反映能量代谢的激素,通过直接或间接的方式作用于下丘脑-垂体-性腺轴调控青春期发育。Kisspeptin 通过瘦素或胰岛素将能量信号传递给发育中枢。EEDs 作为青春期发育与肥胖的纽带仍需更多证据支持。

参考文献:

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组青春发育调查研究协作组. 中国九大城市女孩第二性征发育和初潮年龄调查[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(8): 669-675.
- [2] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组青春发育调查研究协作组. 中国九大城市男孩睾丸发育、阴毛发育和首次遗精年龄调查[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(6): 418-424.
- [3] DANIELLE E B, KANTA S, COLLEEN M. Exposures to endocrine-disrupting chemicals and age of menarche in adolescent girls in NHANES (2003–2008) [J]. Environ Health Perspect, 2012, 120(11): 1613-1618.
- [4] SAFFARI F, ROSTAMIAN M, ESMAILZADEHHA N, et al. Pubertal characteristics in girls of Qazvin province, Iran [J]. Iran J Pediatr, 2012, 22(3): 392-398.
- [5] LEVINE J A. Obesity in China: Causes and solutions [J]. Chin Med J (Engh), 2008(11): 1043-1050.
- [6] GARCIA R I, KLEINMAN D, HOLT K, et al. Healthy futures: Engaging the oral health community in childhood obesity prevention-Conference summary and recommendations [J]. J Public Health Dent, 2017, 77(1): 136-140.
- [7] GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years [J]. N Engl J Med, 2017, 377(1): 13-27.
- [8] CROCKER M K, STERN E A, SEDAKA N M, et al. Sexual dimorphisms in the associations of BMI and body fat with indices of pubertal development in girls and boys [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(8): 1519-1529.
- [9] 陈芳芳, 米杰, 王天有, 等. 北京市儿童青少年青春期发育与肥胖相关关系的研究[J]. 中国循证儿科杂志, 2007, 2(1): 14-20.
- [10] SØRENSEN K, AKSGLAEDE L, PETERSEN J H, et al. Recent changes in pubertal timing in healthy Danish boys: Associations with body mass index [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(1): 263-270.
- [11] LEE J M, OKUMURA M J, DAVIS M M, et al. Prevalence and determinants of insulin resistance among U. S. adolescents: A population-based study [J]. Diabetes Care, 2006, 29(11): 2427-2432.
- [12] HUR J H, PARK S, JUNG M K, et al. Insulin resistance and bone age advancement in girls with central precocious puberty [J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 22(3): 176-182.
- [13] SAEZ-LOPEZ C, HERNANDEZ C, SIMO R, et al. New insights on molecular mechanisms regulating hepatic sex hormone-binding globulin production: Clinical implications in obesity and type 2 diabetes [J]. Bioscientifica, 2013(32): 729.
- [14] DIVALL S A, HERRERA D, SKLAR B, et al. Insulin receptor signaling in the GnRH neuron plays a role in the abnormal GnRH pulsatility of obese female mice [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e011995.
- [15] BLANK S K, MCCARTNEY C R, CHHABRA S, et al. Modulation of gonadotropin-releasing hormone pulse generator sensitivity to progesterone inhibition in hyperandrogenic adolescent girls--implications for regulation of pubertal maturation [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(7): 2360-2366.
- [16] PORETSKY L, CATALDO N A, ROSENWAKS Z, et al. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease [J]. Endocr Rev, 1999, 20(4): 535-582.
- [17] NTEEBA J, GANESAN S, MADDEN J A, et al. Progressive obesity alters ovarian insulin, phosphatidylinositol-3 kinase, and chemical metabolism signaling pathways and potentiates oototoxicity induced by phosphoramidate mustard in mice [J]. Biol Reprod, 2017, 96(2): 478-490.
- [18] SÁINZ N, BARRENETXE J, MORENO-ALIAGA M J, et al. Leptin resistance and diet-induced obesity: Central and peripheral actions of leptin [J]. Metabolism, 2015, 64(1): 35-46.
- [19] ELIAS C F, PUROHIT D. Leptin signaling and circuits in puberty and fertility [J]. Cell Mol Life Sci, 2013, 70(5): 841-862.
- [20] 李素娟. 不同青春发育阶段儿童青少年血清 leptin、Kisspeptin 水平的变化[D]. 北京: 北京协和医院, 2015: 9-11
- [21] SIAWRYS G, GAJEWSKA A. In vitro effect of leptin on anterior pituitary cells LH secretory activity during early pregnancy in pig [J]. Pol J Vet Sci, 2017, 20(1): 67-76.
- [22] 杨玉, 熊翔宇. 中枢性性早熟与 kiss1-蛋白偶联受体基因的研究进展[J]. 中国实用儿科临床杂志, 2012, 27(20): 1548-1550.
- [23] SMOLINSKA N, KAMINSKI T, SIAWRYS G, et al. Expression of leptin and its receptor genes in the ovarian follicles of cycling and early pregnant pigs [J]. Animal, 2013, 7(1): 109-117.
- [24] TOLSON K P, GARCIA C, YEN S, et al. Impaired kisspeptin signaling decreases metabolism and promotes glucose intolerance and obesity [J]. J Clin Invest, 2014, 124(7): 3075-3079.
- [25] QIU X, DAO H, WANG M, et al. Insulin and leptin signaling interact in the mouse kiss1 neuron during the peripubertal period [J]. PLoS One, 2015, 15(5): e0121974.
- [26] KONDO M, OSUKA S, IWASE A, et al. Increase of kisspeptin-positive cells in the hypothalamus of a rat model of polycystic ovary syndrome [J]. Metab Brain Dis, 2016, 31(3): 673-681.
- [27] OSUKA S, IWASE A, NAKAHARA T, et al. Kisspeptin in the hypothalamus of 2 rat models of polycystic ovary syndrome [J]. Endocrinology, 2016, 158(2): 367-377.
- [28] 郭威. Kisspeptin 参与多囊卵巢综合征患者颗粒细胞孕激素分泌的调节[D]. 郑州: 郑州大学, 2015: 1-10.
- [29] SENA G C, FREITAS-LIMA L C, MERLO E, et al. Environmental obesogen tributyltin chloride leads to abnormal hypothalamic-pituitary-gonadal axis function by disruption in kisspeptin/leptin signaling in female rats [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2017, 319: 22-38. doi: 10.1016/j.taap.2017.01.021.
- [30] 刘露. 发育早期暴露低剂量双酚 A 对青春期雌性大鼠体重、糖代谢及瘦素影响的实验研究[D]. 辽宁: 中国医科大学, 2012: 18-20.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2018-01-12 修回日期:2018-03-15)