

## 基础研究

## · 综述 ·

## 中枢性性早熟遗传学研究进展

魏莹 周润雪 牛婧娅

天津医科大学总医院儿科 300052

通信作者:魏莹, Email: zzz\_wy@sina.com

**【摘要】** 中枢性性早熟源于下丘脑-垂体-性腺轴过早激活,与正常青春期进展顺序一致。目前引发青春期启动的许多因素仍不明确,遗传学机制可能发挥重要作用。在散发性和家族性病例中已发现 kisspeptin 系统、MKNR3 和 DLK1 基因激活或失活突变。现对上述基因及作用机制进行讨论,同时简述与中枢性性早熟相关的 15 个潜在基因及 4 个以中枢性性早熟为部分表现的临床综合征。

**【关键词】** 中枢性性早熟;遗传学;全基因组关联研究

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200321-03057

**Advances of genetics of central precocious puberty** Wei Ying, Zhou Runxue, Niu Jingya. Department of Pediatrics, The General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Wei Ying, Email: zzz\_wy@sina.com

**【Abstract】** Central precocious puberty (CPP) results from early activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis and follows the same sequence as normal puberty. While many factors are involved in pubertal initiation but the mechanisms are remain poorly understood, and genetic factors are known to play a key role. The kisspeptin system, MKNR3 and DLK1 gene activation or inactivation mutations have been identified in sporadic and familial cases. Here, their mechanism are further discussed. At the same time, 15 genes potentially related to CPP and 4 clinical syndromes with CPP as part of the presentation are briefly described.

**【Key words】** Central precocious puberty; Genetics; Genome-wide association studies

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200321-03057

性早熟是指青春期发育年龄早于相应种族预期平均年龄,低于平均值 2~2.5 个标准差通常作为诊断阈值。中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)源于下丘脑-垂体-性腺(hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG)轴启动。家族性 CPP 定义为两个或多个家庭成员发生 CPP。若中枢神经系统先天性或获得性病变和单基因性缺陷被排除时,即认为是特发性中枢性性早熟(idiopathic central precocious puberty, ICPP)。迄今所有队列研究女孩 CPP 患病率均高于男孩。丹麦一项研究估计,女孩性早熟(包括常见的变异以及 CPP)患病率为 0.2%,男孩小于 0.05%<sup>[1]</sup>。中国性早熟总发病率为 0.43%,女孩为 0.48%,男孩小于 0.38%<sup>[2]</sup>。

### 1 正常青春期启动

通常青春期发生在 8~13 岁女孩及 9~14 岁男

孩中。已知青春期最早的生理事件是下丘脑脉冲式分泌促性腺激素释放激素(GnRH)增加;青春期最早体征如男孩睾丸增大和女孩乳房增大,发生在 GnRH 首次分泌增加的几个月到几年之后<sup>[3]</sup>。青春期启动时间变异至少有 3 种潜在机制。首先,生殖内分泌活动最初出现的时间可能存在差异;其次, GnRH 神经元活性或下游信号事件的差异可能改变初始激活后生殖激素升高的速率,这种机制可以解释基因如何参与 GnRH 神经元的发育和迁移;第三, 终末器官对生殖激素的反应性可能不同,从而改变了青春期生理特征所需的生殖内分泌活动的“阈值”<sup>[4-5]</sup>。

研究显示,青春期时间变异的 60%~80% 是由于遗传因素引起<sup>[6]</sup>。如母女之间以及同族个体之间初潮年龄相似;单卵双胞胎之间的青春期时序比

双卵双胞胎或姐妹之间的青春期时序相关性更高<sup>[7]</sup>。许多小到中等规模的队列研究发现了候选基因与青春期启动的关联,同时不乏大规模的全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS)。

青春期发育由抑制性、刺激性和允许性因子在其上游共同协调控制。Kisspeptin 是一种在下丘脑、肾上腺和胰腺中表达的肽激素,是 GnRH 诱导 HPG 轴活动的有力刺激物。在每个 Tanner 阶段,女孩 kisspeptin 水平常高于男孩,这似乎能解释女孩青春期更早于男孩<sup>[8]</sup>。Ieda 等<sup>[9]</sup>的动物实验证实 GnRH (1-5) (一种 GnRH 代谢产物)-GPR101 [GnRH (1-5) 受体基因] 信号转导通过间接激活 kisspeptin 神经元促进黄体生成素 (LH) 释放,而谷氨酸能神经元可能介导该信号转导,提供了 kisspeptin 和 GnRH 神经元以及 HPG 轴相互作用的有力新证据。

人类的 GWAS 不仅包括正常青春期启动的人群,也包括青春期过早和延迟的人群,并发现不同性别之间影响青春期启动的基因有明显的重合部分,有些基因位点表现出不同的效应甚至相反的效应。Cousminer 等<sup>[10]</sup>分析了这些性别特异性基因影响青春期开始时间的潜在机制。并有研究表明,常见的基因变异更容易导致女孩青春期过早,男孩则容易出现青春期延迟<sup>[11]</sup>。

## 2 CPP 单基因病因研究

2.1 Kisspeptin 基因 (KISS1) 和 KISS1R 的激活突变导致 CPP Teles 等<sup>[12]</sup>研究确定了 CPP 患者第 1 个单基因缺陷,即 KISS1R 基因 1 个杂合激活突变 (p. Arg386Pro)。携带该突变的女孩自出生起就出现乳房轻微增大,随后呈线性生长加速,骨骼成熟超前,并在 7 岁时表现更加显著的第二性征。体外研究表明,该突变导致细胞内信号转导途径对 kisspeptin 的反应激活时间延迟。Silveira 等<sup>[13]</sup>在 KISS1 中鉴定了一个杂合激活突变 (p. Pro74Ser)。该变异是在一个 1 岁男孩 CPP 患者中发现的。他的母亲和外祖母是同一基因突变的携带者,而她们青春期发育正常,表明该表型的性别依赖性外显率不完全。体外研究发现, p. Pro74Ser 突变具有更高的刺激信号转导的能力,从而导致 kisspeptin 的生物利用度更高。Ghaemi 等<sup>[14]</sup>选择 25 例家族性性早熟受试者,评估 GPR54 在家族性性早熟中的变异。在 GPR54 中检测到 3 种不同的单核苷酸多态性 (SNP): 13 位受试

者 (52%) 中存在 rs10407968 (24A > T); 16 位受试者 (64%) 中存在 rs3050132 (1091T > A), 并且在 1 位受试者 (4%) 中发现一个新的多态性 (492C > G), 而 3 位受试者 (12%) 没有 SNP。该研究中 88% 的受试者存在 SNP, 支持 GPR54 基因 SNP 与家族性性早熟可能存在关联,而这种可能性以及这些多态性的潜在作用需要进一步研究。在所描述的病例中,患者均是杂合子,这与家族性 CPP 的常染色体显性模式一致。与 CPP 病例相关的 KISS1R 和 KISS1 的激活突变均有助于阐明 kisspeptin 途径在生理条件下青春期控制中的作用。

## 2.2 印迹基因 MKRN3 的失活突变导致家族性 CPP

MKRN3 位于印迹基因座 15q11-q13, 与蛋白质泛素化有关。研究证明,它多泛素化 NPTX1, 这是另一种在青春期高度表达的功能未定的蛋白质,由于多泛素化通常导致蛋白质降解, NPTX1 水平通常在青春期前保持较低水平,一旦 MKRN3 水平随着青春期开始下降,则 NPTX2 水平会升高<sup>[15]</sup>。MKRN3 具有母体印迹,因此,患者仅在从父亲那里继承突变的等位基因时才出现 CPP。

Abreu 等<sup>[16]</sup>在 2013 年首次描述了 MKRN3 在 CPP 发病机制中的作用。对 32 例 CPP 患者 (27 例女性和 5 例男性) 外显子进行测序,确定了来自 5 个 CPP 家庭的 15 名个体 (8 名女孩和 7 名男孩), 他们携带 MKRN3 失活突变。4 个家庭有移码突变,而第 5 个家庭有 1 个错义变异。研究者还发现,小鼠弓状细胞核中 MKRN3 mRNA 水平在出生后第 10 天和第 12 天最高,随后下降,第 18 ~ 22 天达到最低点,标志着青春期的开始。因此认为 MKRN3 对青春期启动具有抑制作用,并且其功能丧失将有利于过早刺激 GnRH 分泌和青春期发育。Macedo 等<sup>[17]</sup>研究了 215 例散发性 CPP, 确定了 8 例由 MKRN3 功能丧失突变引起的 CPP。但是,直到现在,尚未建立能够准确预测青春期的临界值<sup>[18]</sup>。Hagen 等<sup>[19]</sup>针对丹麦女孩的研究发现,青春期血清 MKRN3 水平降低 15%; 此外,与年龄匹配的青春期前女孩相比,早熟女孩的 MKRN3 水平更低。Bessa 等<sup>[20]</sup>报道了 20 例已诊断特发性 CPP 的男孩中有 8 例发生了 MKRN3 基因突变,证明先前被归类为特发性 CPP 的男性中 MKRN3 突变频率很高。一项荟萃分析证实 MKRN3 的缺陷是遗传性 CPP 的最常见原因,在家族性病例中,患病率介于 33% ~ 46% 和 0.4% ~ 5%。Macedo

等<sup>[21]</sup>对 115 例女孩 CPP 患者的基因组测序,旨在研究非编码区的可能致病变异,发现 1 例患者 MKRN3 近端启动子区存在罕见的杂合缺失。Ram 等<sup>[22]</sup>的研究支持 MKRN3 SNP rs12441827 对韩国男孩性早熟的影响。目前已经报道了 30 多种不同的 MKRN3 功能丧失突变<sup>[23]</sup>。这些突变中有很大部分是移码突变,影响了蛋白质的氨基末端区域。

**2.3 印迹基因 DLK1 的失活突变导致家族性 CPP**  
Deltalike 同系物 1 (DLK1) 是另一种父系表达的印迹基因,位于染色体 14q32.2,该区域包含一个印迹基因簇。DLK1 是 delta-notch 通路的一部分,在垂体中,DLK1 和 notch 信号通路在垂体细胞类型分化中发挥作用。母单亲二倍体、表观变异和父系缺失染色体 14q32.2 导致该区域父本表达基因(包括 DLK1)的表达缺失。这些分子异常与 Temple 综合征有关。

Dauber 等<sup>[24]</sup>在一个巴西家系中发现了 DLK1 印迹基因的一个复杂缺陷(包含该基因的第 1 个外显子的 14 kb 杂合缺失);此外,测序分析还显示与 DLK1 的 3 号内含子有 269 bp 的重复,并与缺失相分离。同年 Grandone 等<sup>[25]</sup>对 60 例特发性 CPP 的女孩进行 DLK1 基因序列检测时,没有一个女孩有这种基因的突变。随后, Gomes 等<sup>[26]</sup>描述了 3 个具有父系表达的 DLK1 功能缺失突变的新家族。他们在来自 3 个无关家族的 5 例患者中发现了 DLK1 外显子 5 的 3 个不同的移码突变(p. Gly199Alafs \* 11、p. Val271Cysfs \* 14 和 p. Pro160Leufs \* 50)。

### 3 其他潜在基因

对 GWAS 中的基因(LIN28B、TACR3、LEPR 和 ESR1)的常见和罕见变异进行分析,尚未发现它们与性早熟有明确关联。尽管在一些小规模基因关联研究中发现了某些基因突变与性早熟的潜在相关性。这些基因包括与促性腺激素信号转导生物学相关的基因——GNRH1、LHB、FSHB、TTF1、EAP1、NPVF、NPFFR1,以及编码类固醇生成酶的基因——CYP19A1、CYP11A1、CYP17 和 CYP11B1。但这些小规模研究未给出任何明确结论。

### 4 临床综合征或染色体异常

少数研究报道了罕见的患有复杂表型的特发性 CPP 患者的病例,这些患者主要与临床综合征或染色体异常有关。迄今为止报道的 CPP 为以下遗传综合征表型谱的一部分。

**4.1 Temple 综合征(14 号染色体父源缺失表观遗传异常及母源单亲二倍体)** 临床表现为宫内和出生

后生长受限、身材矮小、喂养困难、面部异常表现(轻微的眼睑下垂、鼻尖光滑、前额高等),手脚发育短小、低血压及肥胖、性早熟等。

**4.2 Silver-Russell 综合征(11p15ICR1 区甲基化异常和 7 号染色体母源单亲二倍体)** 临床表现为宫内生长受限、出生后生长发育迟缓、喂养困难、身体不对称以及特殊的面部表现(如三角脸、前额突出等)和儿童期以上常见骨龄延迟、精神运动发育迟缓、肿瘤(睾丸肿瘤、精原细胞瘤、肝细胞瘤)、性早熟等。

**4.3 Williams-Beuren 综合征(7q11.23 缺失)** 可导致多系统障碍综合征,临床罕见。可累及多系统,内分泌系统可表现生长落后、甲状腺功能减退、糖代谢异常、高钙血症、性早熟等。

**4.4 Prader-Willi 综合征(15q11-q13 父源性染色体的表达异常)** 在不同年龄阶段表现为肌张力低下、喂养困难、贪食、肥胖、身材矮小、生殖器发育不良、智力障碍、代谢异常及认知行为障碍等,也有性早熟报道。

综上所述,青春期启动是多因素参与的生理过程,病因复杂,目前其遗传学发病机制研究成果有限。进行更大样本和更多样化群组的研究,进一步寻找 CPP 相关致病基因的变异或变异位点,应用计算机技术对这些变异的致病性(即是否会导致蛋白结构和功能的改变、是否会影响剪接)进行预测,并结合临床分析其与疾病的相关性,将有助于明确 CPP 的发病机制,为其遗传诊疗方案的实施提供理论依据。

### 参 考 文 献

- [1] Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, et al. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries[J]. *Pediatrics*, 2005, 116(6): 1323-1328. DOI: 10.1542/peds.2005-0012.
- [2] 朱铭强, 傅君芬, 梁黎, 等. 中国儿童青少年性发育现状研究[J]. *浙江大学学报*, 2013, 42(4): 397-402. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2013.04.005.
- [3] Day FR, Elks CE, Murray A, et al. Puberty timing associated with diabetes, cardiovascular disease and also diverse health outcomes in men and women: the UK Biobank study[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11208. DOI: 10.1038/srep11208.
- [4] Topaloglu AK. Update on the genetics of idiopathic hypogonad-

- tropic hypogonadism[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2017, 9 (Suppl 2): 113-122. DOI: 10.4274/jcrpe. 2017. S010.
- [5] 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. DOI: 10.1210/jc. 2017-01860.
- [6] Macedo DB, Silveira LF, Bessa DS, et al. Sexual precocity-genetic bases of central precocious puberty and autonomous gonadal activation[J]. Endocr Dev, 2016, 29: 50-71. DOI: 10.1159/000438874.
- [7] 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. DOI: 10.1038/ng. 3841.
- [8] Bianco Suzy DC. A potential mechanism for the sexual dimorphism in the onset of puberty and incidence of idiopathic central precocious puberty in children: sex-specific kisspeptin as an integrator of puberty signals[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2012, 3: 149. DOI: 10.3389/fendo. 2012. 00149.
- [9] Ieda N, Assadullah, Minabe S, et al. GnRH(1-5), a metabolite of gonadotropin-releasing hormone, enhances luteinizing hormone release via activation of kisspeptin neurons in female rats[J]. Endocr J, 2020, 67(4): 409-418. DOI: 10.1507/endocrj. EJ19-0444.
- [10] Cousminer DL, Stergiakouli E, Berry DJ, et al. Early growth genetics consortium. Genome-wide association study of sexual maturation in males and females highlights a role for body mass and menarche loci in male puberty[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23 (16): 4452-4464. DOI: 10.1093/hmg/ddu150.
- [11] Cousminer DL, Widen E, Palmert MR. The genetics of pubertal timing in the general population: recent advances and evidence for sex-specificity[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2016, 23(1): 57-65. DOI: 10.1097/MED. 0000000000000213.
- [12] Teles MG, Bianco SD, Brito VN, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty[J]. N Engl J Med, 2008, 358(7): 709-715. DOI: 10.1056/NEJMoa073443.
- [13] Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(5): 2276-2280. DOI: 10.1210/jc. 2009-2421.
- [14] Ghaemi N, Ghahraman M, Asl SN, et al. Novel DNA variation of GPR54 gene in familial central precocious puberty[J]. Ital J Pediatr, 2019, 45(1): 10. DOI: 10.1186/s13052-019-0601-6.
- [15] Liu H, Kong X, Chen F. Mkrn3 functions as a novel ubiquitin E3 ligase to inhibit Nptx1 during puberty initiation[J]. Oncotarget, 2017, 8(49): 85102-85109. DOI: 10.18632/oncotarget. 19347.
- [16] Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3[J]. N Engl J Med, 2013, 368 (26): 2467-2475. DOI: 10.1056/NEJMoa1302160.
- [17] Macedo DB, Abreu AP, Reis AC, et al. Central precocious puberty that appears to be sporadic caused by paternally inherited mutations in the imprinted gene makorin ring finger 3[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(6): E1097-E1103. DOI: 10.1210/jc. 2013-3126.
- [18] Busch AS, Hagen CP, Almstrup K, et al. Circulating MKRN3 levels decline during puberty in healthy boys[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(6): 2588-2593. DOI: 10.1210/jc. 2016-1488.
- [19] Hagen CP, Sørensen K, Mieritz MG, et al. Circulating MKRN3 levels decline prior to pubertal onset and through puberty: a longitudinal study of healthy girls[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(5): 1920-1926. DOI: 10.1210/jc. 2014-4462.
- [20] Bessa DS, Macedo DB, Brito VN, et al. High frequency of MKRN3 mutations in male central precocious puberty previously classified as idiopathic[J]. Neuroendocrinology, 2017, 105 (1): 17-25. DOI: 10.1159/000446963.
- [21] Macedo DB, França MM, Montenegro LR, et al. Central precocious puberty caused by a heterozygous deletion in the MKRN3 promoter region[J]. Neuroendocrinology, 2018, 107 (2): 127-132. DOI: 10.1159/000490059.
- [22] Ram YB, Jeong KH, Sook PH, et al. Association between MKRN3 and LIN28B polymorphisms and precocious puberty[J]. BMC Genet, 2018, 19(1): 47. DOI: 10.1186/s12863-018-0658-z.
- [23] Valadares LP, Meireles CG, De Toledo IP, et al. MKRN3 mutations in central precocious puberty: asystematic review and meta analysis[J]. J Endocr Soc, 2019, 3(5): 979-995. DOI: 10.1210/js. 2019-00041.
- [24] Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB, et al. Paternally inherited DLK1 deletion associated with familial central precocious puberty[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(5): 1557-1567. DOI: 10.1210/jc. 2016-3677.
- [25] Grandone A, Capristo C, Grazia C, et al. Molecular screening of MKRN3, DLK1, and KCNK9 genes in girls with idiopathic central precocious puberty[J]. Horm Res Paediatr, 2017, 88(3-4): 194-200. DOI: 10.1159/000477441.
- [26] 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. DOI: 10.1210/jc. 2018-02010.

(收稿日期: 2020-03-21)

(本文编辑: 刘欣)