

性早熟儿童褪黑素作用研究进展

杨 祺, 王爱萍*

昆明市第一人民医院儿童生长发育管理中心 云南昆明

【摘要】性早熟作为常见的儿童内分泌疾病之一, 在全球的发病率呈显著上升趋势。目前普遍认为光周期信号与性早熟的发病有关, 这提示我们与光周期信号密切相关的褪黑素对于性早熟的发病可能存在一定的影响作用, 然而具体作用及机制尚未被证实。近年来, 随着国内外学者对褪黑素相关的动物模型以及人类研究的深入, 发现褪黑素对人类的生殖系统、内分泌系统以及生物节律等方面均存在不同程度的调控作用, 并且可能通过影响下丘脑-垂体-性腺轴、下丘脑-垂体-肾上腺轴以及 KiSS1 基因的表达等方式对性早熟的发病产生影响。但是, 目前对于性早熟儿童褪黑素的分析研究较少, 本文将对性早熟儿童褪黑素作用的研究进展进行综述。

【关键词】褪黑素; 性早熟; 儿童

The research progress on the role of melatonin in children with precocious puberty

Qi Yang, Aiping Wang*

Children's Growth and Development Management Center, Kunming First People's Hospital, Kunming, Yunnan China

【Abstract】 As one of the common endocrine diseases in children, precocious puberty has a significant increasing incidence in the world. At present, it is generally believed that photoperiod signals is related to the onset of precocious puberty, which suggests us that melatonin has a probable effect on the onset of precocious puberty, but the specific effect and mechanism have not been confirmed yet. In recent years, with the in-depth studies on melatonin-related animal models and human beings, it has been found that melatonin has different degrees of regulation on human genital system, endocrine system and biological rhythm. In addition, melatonin may affect the onset of precocious puberty by affecting the hypothalamo-pituitary-gonadal axis, The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and KiSS1 gene expression. However, there are few studies on the analysis of melatonin in children with precocious puberty at present. This article will review the research progress on the role of melatonin in children with precocious puberty.

【Keywords】 Melatonin; Precocious puberty; Children

性早熟 (precocious puberty) 是指儿童提前呈现第二性征 (女童在 8 岁之前; 男童在 9 岁之前) 的常见儿童内分泌疾病。按照发病机理和临床表现可以分为中枢性性早熟 (central precocious puberty, CPP)、外周性性早熟及不全性性早熟。中枢性性早熟是指下丘脑-垂体-性腺轴提前启动引起的性早熟, 外周性性早熟是指由其他原因引起的不依赖促性腺激素释放激素的性早熟^[1]。近年来, 国内外儿童性早熟的发病率越来越高, 许多研究资料显示性早熟的发病与光污染有关。有学者对丹麦女性患儿的研究资料显示, 最近的 16 年期间, 被诊断出性早熟的女童数量显著升高^[2]。在国内, 有贵

州省的学者对 487 例性早熟患儿的研究发现有 24 例患儿的发病明确与光污染有关, 同时浙江省的一项对 537 例性早熟患儿的研究表明, 有 22 例患儿的发病明确受到了光污染的影响^[3,4]。褪黑素作为一种主要由松果体分泌的激素, 与光周期信号息息相关, 而已有研究指出性早熟的发病与松果体囊肿有关^[5], 表明褪黑素对性早熟的发病可能存在一定的影响作用。本文综述近年来褪黑素对性早熟儿童的影响及相关机制的研究进展, 为进一步开展相关研究奠定理论基础。

1 褪黑素作为光周期信号的一般生理作用

在人类与脊椎动物的大脑中, 松果体是褪黑素 (化

*通讯作者: 王爱萍

学名称为 N-乙酰-5-甲氧基色胺) 的主要分泌器官。对于动物的生殖系统功能、内分泌系统功能以及生物节律等方面, 褪黑素均存在着重要的调控作用^[6]。褪黑素的一个显著特征是它的分泌呈现昼夜节律, 夜间水平高, 白天水平低, 与环境的光/暗周期同步^[7]。

褪黑素传递光周期信息的方式是以光信号的方式, 通过其分泌水平的变化, 使得体内相关组织与器官的功能活动随之发生改变^[8]。比如, 褪黑素可以通过抑制促性腺激素释放的方式, 使得性腺的发育和功能活动发生一定程度的抑制。眼睛是唯一的光接收器官, 哺乳动物的褪黑素可以被光周期信号调节^[9]。光照明期时, 褪黑素的分泌减少; 而在暗期, 褪黑素的分泌增加^[10]。

在动物繁殖活动的过程中, 松果体先把光周期信号转化为褪黑素信号, 后者可以通过特异性受体同垂体结节结合, 从而使垂体结节连接两条不同方向的信号通路。一条是逆向通路: 由垂体结节指向下丘脑, 从而影响促性腺激素的分泌, 进而可以调节雌性动物的繁殖活动。另一条是顺向通路: 由垂体结节指向垂体远侧, 通过影响催乳素的分泌, 调节乳腺的活动与乳汁的分泌, 进而影响繁殖活动^[11]。由此可见, 褪黑素水平可以通过多种方式调节人体内分泌系统及生殖系统, 或许间接对性早熟的发病产生影响。

2 褪黑素可能通过影响下丘脑-垂体-性腺轴的方式对中枢性性早熟的发病产生影响

作为人体内分泌系统的诸多分支之一, 下丘脑-垂体-性腺轴 (hypothalamo pituitary gonadal axis, HPG 轴) 可以控制人体各种性激素的分泌水平, 进而调控人体的生殖与性活动。具体来说, 下丘脑可以分泌促性腺激素释放激素 (gonadotropin releasing hormone, GnRH), 后者可促进垂体分泌黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、促卵泡生成素 (Follicle-Stimulating Hormone, FSH) 以及泌乳素, 而 LH 和 FSH 对于卵巢分泌雌二醇 (estradiol, E2) 与孕酮 (progesterone, P) 具有促进作用, 这三者均为雌性动物生殖活动的重要调节激素。对于雌性动物卵泡的发育以及月经的形成, FSH 均具有重要的调节作用, 并且在 LH 对于成熟卵泡分泌孕、雌激素以及排卵活动的过程中也具有着重要的协同作用。而对于雌性动物的生殖器官以及性征的发育, E2 具有重要的调节作用。泌乳素则具有对于乳房发育以及乳汁分泌的调节作用。

褪黑素则可以通过与其特异性受体褪黑素膜受体 1 (melatonin receptor 1, MT1) 和膜受体 2 (melatonin

receptor 2) 结合, 使得多条与 G 蛋白偶联受体有关的信号通路激活, 从而调节下丘脑-垂体-性腺轴上 GnRH、FSH 和 LH 等激素的分泌水平, 进而影响初级卵泡和次级卵泡的发育, 优势卵泡的获取, 卵母细胞的成熟、黄体化和受精等一系列的繁殖过程^[12]。

近年来一些学者的动物研究发现, 褪黑素的分泌水平对于 HPG 轴具有一定的影响作用。Wang S. J. 等在对牛卵巢颗粒细胞的研究结果表明, 在牛卵巢颗粒细胞中, 褪黑素受体 MT1 和 MT2 均可以于各自的靶点定位并表达, 而对实验牛体外添加褪黑素后, MT1 与 MT2 的 mRNA 均显著提高了各自的表达水平, 从而增加了实验牛 P 的分泌, 抑制 E2 的产生, 证明褪黑素水平对牛颗粒细胞的发育和功能产生了重要的调控作用^[13]。同时, 在 Hasan Riaz 等的一项研究中, 研究者对体外培养的牛颗粒细胞中实施褪黑素治疗后, 显著提高了 MT1 受体 mRNA 的表达水平, 同时使得 LH 受体 mRNA 的水平升高, 但是 GnRH 与 FSH 受体的 mRNA 水平均出现了降低。进而证明了 MT1 有助于调节垂体促性腺激素与卵巢类固醇激素的分泌^[14]。

褪黑素对于 HPG 轴的影响作用除了被以上的正面研究方法证明之外, 还有研究者尝试以反面的角度对此作用进行证实。H. S. Talpur 等在对小鼠颗粒细胞进行的一项研究中发现, 褪黑素对于 FSH 和 P 的抑制作用在 MT1 的沉默后得到了解除, 从而使 FSH 受体的 mRNA 表达量明显提高, 并且 P 的分泌水平也明显升高。这项研究结果提示我们褪黑素与 MT1 可以调节小鼠颗粒细胞的功能^[15]。此外, Shujuan Wang 等对牛颗粒细胞的一项研究结果表明, 褪黑素对于 LH 的促进作用可以在 MT2 的沉默后被解除, 导致 LH 受体 mRNA 的表达量明显降低, 从而使得 P 与 E2 的分泌水平明显降低。这项研究提示我们褪黑素与 MT2 可以对牛颗粒细胞的功能进行调节^[16]。Longfei Xiao 等的一项对绵羊卵母细胞的研究表明, 褪黑素的分泌水平在升高卵母细胞的 E2 水平后明显降低, 并且 MT1 与 MT2 的 mRNA 表达量也随之降低; 而当 E2 的水平被压制后, 卵母细胞复合物上褪黑素的分泌量逐渐恢复了正常水平, MT1 与 MT2 的 mRNA 表达量也随之回升。这一研究结果证明了褪黑素与 E2 的分泌水平存在相互影响的关系^[17]。此外, He Y. M. 等的一项对于猪卵泡颗粒细胞的研究发现, 褪黑素能对 P 的合成产生明显的抑制作用, 并且可以促进 E2 的合成与分泌^[18]。

近年来, 褪黑素在 HPG 轴上的作用在小鼠、绵羊、牛与猪等实验动物中都有研究, 上述研究结果均表明,

褪黑素对于动物的 HPG 轴可以产生明显的影响和调节作用。褪黑素可以通过其受体 MT1 与 MT2 发挥作用, 从而抑制 FSH 的合成和分泌、促进 LH 的合成和分泌, 进而对 HPG 轴发挥间接调节作用。众所周知, 中枢性性早熟的发病与 HPG 轴的功能息息相关, 这也同时提示我们, 褪黑素可能通过影响 HPG 轴的方式间接影响中枢性性早熟的发病。

3 褪黑素可能通过影响下丘脑-垂体-肾上腺轴的方式对外周性性早熟的发病产生影响

下丘脑-垂体-肾上腺轴 (The hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA or HTPA axis, HPA 轴) 是一个复杂的内分泌系统分支, 从最原始的有机体到人类, 许多物种都拥有 HPA 轴, 其对于动物的各项身体活动均具有影响与调节作用。

近年来, 一些学者的研究发现, 褪黑素水平对 HPA 轴可能具有调控作用。Deniz Tuna Edizer 等对一些被长期大量使用类固醇激素使得 HPA 轴失调的大鼠的一项研究表明, 褪黑素疗法可以对这些大鼠失调的 HPA 轴功能产生改善作用^[19]。同时, 曾有学者对大鼠进行连续褪黑素治疗后发现, 它们的下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素的水平明显降低, 这表明褪黑素能对 HPA 轴的功能进行一定程度的抑制^[20]。除此之外, 2020 年 Karthik Dhanabalan 等的一项动物实验的结果同样证实了对模型大鼠的腹腔注射褪黑素受体可以对 HPA 轴发挥一定的抑制作用^[21]。以上研究均说明了褪黑素可能具有调控 HPA 轴的作用。当 HPA 轴失调时, 肾上腺肿瘤及肾上腺皮质增生症等肾上腺疾病发生的可能性大大提高, 而众所周知肾上腺疾病为外周性性早熟的常见病因, 这也间接证明了褪黑素可能通过影响 HPA 轴的方式对肾上腺疾病的发病产生间接影响, 从而引起外周性性早熟的发病。

4 褪黑素可能通过影响 KiSS1 基因的表达对性早熟的发病产生间接影响

KiSS1 基因是一种重要神经分泌肽的表达基因, 在青春期的启动、刺激促性腺激素的释放以及性激素的负反馈调控中均起着关键性的作用^[22]。KiSS1 基因的编码产物 Kisspeptin 是一种由 145 个氨基酸构成的神经多肽, 在体内可以水解为多种短肽。Kisspeptin 以及其受体 GPR54 是生殖神经内分泌控制的关键因素, 它们主要通过调节下丘脑的 GnRH 的分泌发挥作用, 与青春期的启动有诸多联系^[23]。

国外已有一些研究表明, KiSS1 及 KiSS1 受体 GPR54 基因的激活突变与性早熟的发生息息相关。

2008 年巴西圣保罗州的学者 Milena Gurgel Teles 等在一患有特发性 CPP 的女孩身上发现了一个杂合的 GPR54 突变^[24]。2010 年巴西里约热内卢的学者 L. G. Silveira 等对 3 个无血缘关系的特发性 CPP 患儿的研究发现了两个新位于 p.P74S 和 p.H90D 的 KiSS1 基因错义突变, 在发生 CPP 的男孩中发现 KiSS1 基因的 p.P74S 突变被鉴定为杂合子状态。在两个无亲缘关系的 CPP 女孩中发现 KiSS1 基因的 p.H90D 突变处于纯合子状态^[25]。2014 年韩国的学者 Young-Jun Rhie 等对 143 例韩国女性 CPP 患者和 101 例健康对照组的 KiSS1 基因编码外显子进行测序研究发现。患有 CPP 的女孩血清 Kisspeptin 水平显著升高, 表明 KiSS1 基因的遗传变异可能是 CPP 发生的重要因素^[26]。

前文已述, 褪黑素的分泌水平与光照周期息息相关。而大多数的季节性繁殖动物调节其繁殖活动的方式是根据光周期信号来进行的^[27]。有国外学者对叙利亚仓鼠的研究结果表明, 褪黑素可以间接的抑制 KiSS1 基因的表达^[28]。而国内有研究者的实验也同样证实了这一点: 张强等对黑线仓鼠的一项研究发现, 下丘脑 KiSS1 的 mRNA 表达量与褪黑素的分泌水平呈负相关^[29]。除此之外, 巴西托雷拉萨鱼养殖研究所 (IATS) 对于欧洲鲈鱼研究成果证实, 光周期可以调节欧洲鲈鱼前脑和中脑中 KiSS1 基因的表达, 这可能参与了光刺激的翻译, 以激活生殖轴^[30]。以上研究证明, 光周期信号可以影响人体内褪黑素水平, 进而可能影响人体内 KiSS1 基因的表达, 从而对性早熟的发病产生间接影响。

5 小结与展望

综上所述, 褪黑素可能通过不同途径对儿童性早熟的发病产生影响, 但具体的影响方式及作用机制仍所知有限, 亟待进一步研究。近年来儿童性早熟的发病率逐渐升高, 而遗传、环境、饮食、生活习惯以及社会等因素都与性早熟的发病有关。因此, 研究褪黑素影响性早熟发病的方式和机制十分具有价值, 这提示我们对于性早熟患儿褪黑素水平的检测与数据分析具有一定的意义。相信未来通过对性早熟患儿褪黑素的相关研究的不断深入, 将为揭开性早熟患儿的发病机制提供新的思路与方法, 进而提示我们褪黑素疗法对于性早熟患儿的治疗可能具有新的作用与效果, 从而促进性早熟儿童的健康成长。

参考文献

[1] 性早熟诊疗指南(试行)【卫办医政发(195)号】[J]. 中国

- 儿童保健杂志,2011,19(04):390-392.
ISSN:008-6579 (2011) 04-0390-03
- [2] Signe Sloth Mogensen, Lise Aksglaede, Annette Mouritsen, et al. Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(5): p. 1393-401.
doi: 10.1210/jc.2010-2745
- [3] 陈娴,孙飞,夏克惜,等.嘉兴地区 2013—2018 年儿童性早熟 537 例病因分析[J].中国乡村医药,2019,26(21):54-55.
doi:10.19542/j.cnki.1006-5180.003368.
- [4] 刘毓,江超,杨莹,等. 487 例儿童性早熟病因分析[J].重庆医学,2016,45(13):1835-1836.
- [5] KVS Hari Kumar, A Verma, Kd Modi, et al.Precocious puberty and pineal cyst--an uncommon association. *Indian Pediatr*, 2010. 47(2): p. 193-4.
doi:10.1007/s13312-010-0034-1
- [6] Sankha Bhattacharya, Krishna Kumar Patel, Deepa Dehari, et al.Melatonin and its ubiquitous anticancer effects. *Mol Cell Biochem*, 2019. 462(1-2): p. 133-155.
doi:10.1007/s11010-019-03617-5
- [7] Erika Cecon, Lei Liu, Ralf Jockers. Melatonin receptor structures shed new light on melatonin research. *J Pineal Res*, 2019. 67(4): p. e12606.
doi:10.1111/jpi.12606
- [8] Ting Gao, Zixu Wang, Yulan Dong, et al.Role of melatonin in sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction in mice. *J Pineal Res*, 2019. 67(1): p. e12574.
doi: 10.1111/jpi.12574
- [9] Takashi Yoshimura. Neuroendocrine mechanism of seasonal reproduction in birds and mammals. *Anim Sci J*, 2010. 81(4): p. 403-10.
doi:10.1111/j.1740-0929.2010.00777.x
- [10] Sue Binkley, James L.Stephens, Jerome b. Riebman, et al.Regulation of pineal rhythms in chickens: photoperiod and dark-time sensitivity. *Gen Comp Endocrinol*, 1977. 32(4): p. 411-6.
doi:10.1016/0016-6480(77)90222-2
- [11] 薛海龙,赵蒙,常彤,等. 光周期调控动物繁殖的信号通路研究进展[J]. 特产研究,2020,42(02):76-78.
doi:10.16720/j.cnki.tcyj.2020.02.013.
- [12] 张红春,李勇,张岩,等. 褪黑素在动物卵泡发育和闭锁中作用的研究进展[J]. 黑龙江畜牧兽医,2021,(07): 38-43+153-154.
doi:10.13881/j.cnki.hljxmsy.2020.08.0353.
- [13] S.-J. Wang, W.-J. Liu, C.-J. Wu, et al. Melatonin suppresses apoptosis and stimulates progesterone production by bovine granulosa cells via its receptors (MT1 and MT2). *Theriogenology*, 2012. 78(7): p. 1517-26.
doi:10.1016/j.theriogenology.2012.06.019
- [14] Hasan Riaz, Muhammad Rizwan Yousuf, Aixin Liang, et al.Effect of melatonin on regulation of apoptosis and steroidogenesis in cultured buffalo granulosa cells. *Anim Sci J*, 2019. 90(4): p. 473-480.
doi:10.1111/asj.13152
- [15] Hira Sajjad Talpura, Tesfaye Workua, Zia ur Rehmana, et al.Knockdown of melatonin receptor 1 and induction of follicle-stimulating hormone on the regulation of mouse granulosa cell function. *Reprod Biol*, 2017. 17(4): p. 380-388.
doi:10.1016/j.repbio.2017.10.005
- [16] Shujuan Wang, Wenju Liu, Xunsheng Pang, et al.The Mechanism of Melatonin and Its Receptor MT2 Involved in the Development of Bovine Granulosa Cells. *Int J Mol Sci*, 2018. 19(7).
doi:10.3390/ijms19072028
- [17] Longfei Xiao, Junjie Hu, Liangli Song, et al.Profile of melatonin and its receptors and synthesizing enzymes in cumulus-oocyte complexes of the developing sheep antral follicle—a potential estradiol-mediated mechanism. *Reprod Biol Endocrinol*, 2019. 17(1): p. 1.
doi:10.1186/s12958-018-0446-7
- [18] Ya-Mei Hea, Hong-Hui Denga, Mei-Hong Shi, et al.Melatonin modulates the functions of porcine granulosa cells via its membrane receptor MT2 in vitro. *Anim Reprod Sci*, 2016. 172: p. 164-72.
doi:10.1016/j.anireprosci.2016.07.015
- [19] Deniz Tuna Edizer, Zehra Dönmez, Mehmet Gül, et al. Effects of Melatonin and Dexamethasone on Facial Nerve Neurotrophin. *J Int Adv Otol*, 2019. 15(1): p. 43-50.
doi:10.5152/iao.2018.3273
- [20] David J. Kennaway. Melatonin research in mice: a review. *Chronobiol Int*, 2019. 36(9): p. 1167-1183.
doi:10.1080/07420528.2019.1624373

- [21] Karthik Dhanabalan, Sibonginkosi Mzezewa, Barbara Huisamen, et al. Mitochondrial Oxidative Phosphorylation Function and Mitophagy in Ischaemic/Reperfused Hearts from Control and High-Fat Diet Rats: Effects of Long-Term Melatonin Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020. 34(6): p. 799-811.
doi:10.1007/s10557-020-06997-9
- [22] Tony M. Plant, Suresh Ramaswamy, Meloni J. DiPietro. Repetitive activation of hypothalamic G protein-coupled receptor 54 with intravenous pulses of kisspeptin in the juvenile monkey (*Macaca mulatta*) elicits a sustained train of gonadotropin-releasing hormone discharges. *Endocrinology*, 2006. 147(2): p. 1007-13.
doi:10.1210/en.2005-1261
- [23] E. Gutiérrez-Pascual, A. J. Martínez-Fuentes, L. Pinilla, M, et al. Direct pituitary effects of kisspeptin: activation of gonadotrophs and somatotrophs and stimulation of luteinising hormone and growth hormone secretion. *J Neuroendocrinol*, 2007. 19(7): p. 521-30.
doi:10.1111/j.1365-2826.2007.01558.x
- [24] Milena Gurgel Teles, Suzy D.C. Bianco, Vinicius Nahime Brito, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med*, 2008. 358(7): p. 709-15. doi:10.1056/NEJMoa073443
- [25] L. G. Silveira, S. D. Noel, A. P. Silveira-Neto, et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(5): p. 2276-80.
doi:10.1210/jc.2009-2421
- [26] Young-Jun Rhie, Kee-Hyoung Lee, Jung Min Ko, et al. KISS1 gene polymorphisms in Korean girls with central precocious puberty. *J Korean Med Sci*, 2014. 29(8): p. 1120-5.
doi:10.3346/jkms.2014.29.8.1120
- [27] Brian J. Prendergast. Internalization of seasonal time. *Horm Behav*, 2005. 48(5): p. 503-11.
doi:10.1016/j.yhbeh.2005.05.013
- [28] Alexander S. Kauffman, Donald K Clifton, Robert A. Steine. Emerging ideas about kisspeptin- GPR54 signaling in the neuroendocrine regulation of reproduction. *Trends Neurosci*, 2007. 30(10): p. 504-11.
doi:10.1016/j.tins.2007.08.001
- [29] 张强. 黑线仓鼠 Kiss-1/GPR54 系统在季节性繁殖与光周期调控中的作用[D]. 曲阜师范大学, 2013.
- [30] Espigares, F, Rocha, A, Gómez, A, et al. Photoperiod modulates the reproductive axis of European sea bass through regulation of kiss1 and gnrh2 neuronal expression. *Gen Comp Endocrinol*, 2017. 240: p. 35-45.
doi:10.1016/j.ygcen.2016.09.007

收稿日期: 2022 年 9 月 5 日

出刊日期: 2022 年 10 月 11 日

引用本文: 杨祺, 王爱萍, 性早熟儿童褪黑素作用研究进展[J]. 国际临床研究杂志, 2022, 6(8): 180-184
DOI: 10.12208/j.ijcr.20220428

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS