

## 性早熟女童维生素 D 受体基因多态性的研究进展

张慧敏, 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】**性早熟是儿童常见的性发育异常疾病,可分为中枢性性早熟、外周性性早熟及不完全性性早熟。其中中枢性性早熟是最常见的,是由于下丘脑-垂体-性腺轴过早启动,下丘脑提前分泌和释放促性腺激素的释放激素,刺激腺垂体分泌促性腺激素,使性腺增大和活动增强,从而青春期提前启动的疾病。目前性早熟的发病机制,特别是中枢性性早熟仍不明确,可能与基因及环境因素相关。维生素 D 受体在人体细胞中广泛表达,其基因的多态性也被证实与多种疾病相关,其中性早熟与 VDR 基因多态性的关系也逐渐受到越来越多的关注。现就性早熟女童维生素 D 受体基因多态性研究进展进行综述。

**【关键词】**性早熟; 维生素 D 受体; 基因多态性

**【收稿日期】**2023 年 1 月 12 日 **【出刊日期】**2023 年 2 月 28 日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20230062

### Research progress of vitamin D receptor gene polymorphism in precocious girls

Huimin Zhang, Aiping Wang\*

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

**【Abstract】** Precocious puberty is a common sexual development disorder in children, which can be divided into central precocious puberty, peripheral precocious puberty and incomplete precocious puberty. Among them, central precocious puberty is the most common, which is due to the premature initiation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, the hypothalamus secretes and releases the releasing hormone of gonadotropin in advance, activates the adenohypophysis to secrete gonadotropin, and makes the gonadotropin enlarged and the activity enhanced, thus the early initiation of puberty. At present, the pathogenesis of precocious puberty, especially central precocious puberty, is still unclear, which may be related to genetic and environmental factors. Vitamin D receptor is widely expressed in human cells, and its gene polymorphism has been proved to be associated with a variety of diseases, among which the relationship between precocious puberty and VDR gene polymorphism has gradually attracted more and more attention. This article summarizes the research progress of vitamin D receptor gene polymorphism in girls with precocious puberty, among which central precocious puberty is the most common disease. Due to the premature initiation of hypothalamic-pituitary-gonadal axis, the hypothalamus secretes and releases gonadotropin releasing hormone in advance, activates the adenohypophysis to secrete gonadotropin, which increases the gonadotropin and enhances the activity of the gonadotropin, and thus the early initiation of puberty. At present, the pathogenesis of precocious puberty, especially central precocious puberty, is still unclear, which may be related to genetic and environmental factors. Vitamin D receptor is widely expressed in human cells, and its gene polymorphism has been proved to be associated with a variety of diseases, among which the relationship between precocious puberty and VDR gene polymorphism has gradually attracted more and more attention. This article reviews the research progress of vitamin D receptor gene polymorphism in girls with precocious puberty.

**【Keywords】** Precocious puberty; vitamin D receptor; Gene polymorphism

性早熟 (Precocious puberty, PP) 是指女孩在 8 岁以前, 男孩在 9 岁前出现第二性征发育, 临床表现

有性腺器官 (乳房、睾丸) 发育、身高线性生长加速、骨骼成熟加速、骨龄超过实际年龄等。性早熟总体发

\*通讯作者: 王爱萍, 昆明市第一人民医院儿童生长发育管理中心

生率约为 1:5000 至 1:10000, 其中以女童多见, 发病率约为男童的 10 倍<sup>[1]</sup>。目前有研究显示, 性早熟占小儿内分泌疾病的第 2 位, 是困扰儿童健康成长的大问题, 且性早熟年龄具有提前的趋势<sup>[2]</sup>。性早熟可分为中枢性性早熟、外周性性早熟及不完全性性早熟; 其中以中枢性性早熟 (central precocious puberty, CPP) 患儿最为多见, 占性早熟的 92%; 随着性早熟的研究的逐步深入, 维生素 D 与性早熟间的关系越来越受到关注, 大量研究发现维生素 D 不足与性早熟之间存在关联性, 而维生素 D 受体 (Vitamin D receptor, VDR) 作为介导维生素 D 生物学功能的重要部分, 也受到了很大的关注。研究表明 VDR 基因的多态性可能与多种疾病密切相关, 如骨关节炎、糖尿病、乳腺癌、儿童尿路感染、肥胖、儿童哮喘<sup>[3-8]</sup>等。已经有研究指出 VDR 基因多态性可能也与性早熟的发生、发展有关, 本文现就性早熟女童 VDR 基因多态性的相关研究做一综述。

### 1 维生素 D 受体及生物学功能

维生素 D 受体 (VDR) 是一种类固醇激素受体, 是一种配体激活的转录因子, 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的大多数生物活性都需要 VDR 介导。1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 作为配体, 与细胞质中的 VDR 结合形成复合物, 该复合物与视黄醇 X 受体 (RXR) 形成异二聚体复合物后激活维生素 D 靶基因转录, 通过与其他调节因子的相互作用, 诱导细胞发生一系列代谢变化, 从而调节基因表达, 发挥维生素 D 的生物学作用<sup>[9-10]</sup>。VDR 在全身许多细胞及组织均有表达, 在体内多个部位发挥作用。VDR 在肠道中含量丰富, 可增加肠道的钙磷吸收; 在肾小管上皮细胞的 VDR 调节尿液前钙的重吸收; 在骨组织中, 成骨细胞上的 VDR 在负钙平衡期间可保持血清钙水平, 软骨细胞上的 VDR 调节小梁骨重塑从而间接促进维生素 D 稳态。在甲状旁腺细胞中能上调甲状旁腺激素受体的表达; 在免疫细胞 (如淋巴细胞、单核巨噬细胞) 中存在的 VDR, 可以调节适应性免疫系统, 促进免疫耐受; 除此之外, 在通过对癌症的一些相关研究显示, VDR 可诱导多种癌细胞的凋亡及抑制促凋亡蛋白从而介导保护细胞免于凋亡<sup>[11-12]</sup>。

### 2 维生素 D 受体基因及其多态性

Baker<sup>[13]</sup>等人于 1988 年克隆了人类 VDR cDNA, 编码 VDR 的基因位于染色体 12q13.11 上, 包含 11 个外显子, 3 个外显子构成 5' 非编码区, 另外 8 个外显子编码 VDR 的结构成分, 共有 427 个氨基酸<sup>[14]</sup>。有研究显示 VDR 基因上存在超过 470 个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点, SNPs

可以显著影响转录的速率和效率、信使 RNA 的稳定性、合成蛋白质的数量和活性, 以及通常的基因表达水平及 VDR 结构, 从而导致个体遗传的差异和疾病的发生发展<sup>[15]</sup>。研究发现 VDR 基因上的多态性位点包括: Fok I (rs2228570)、Apa I (rs7975232)、Bsm I (rs1544410)、Taq I (rs731236)、Tru9I (rs757343)、EcoRV (rs739837)、Poly A (rs17878969)、Cdx-2 (rs156882) 等, 其中 Fok I、Taq I、Bsm I 和 Apa I 这 4 个位点是目前已经得到了深入研究的多态性位点, 如果存在 Fok I、Taq I、Bsm I、Apa I 内切酶多态性位点的则分别用 f、t、b、a 对应表示, 反之若缺失这 4 种内切酶多态性位点则用 F、T、B、A 分别表示<sup>[16-17]</sup>。

#### 2.1 Fok I (rs2228570)

位于 VDR 基因 5' 端第 2 外显子上, 在翻译起始位点中的第一个处存在 T/C 转换多态性即 ATG → ACG, 突变后的 F 型 VDR 基因会第二个 ATG 位点开始翻译, 不能合成全长的 VDR 蛋白, 是迄今为止, VDR 基因多态性中已知的唯一的一个能改变氨基酸序列长度从而导致蛋白质多态性的位点<sup>[17-19]</sup>。

#### 2.2 Taq I (rs731236)

Taq I 位点的多态性位于 3' 端的第 9 外显子, 这种多态性会导致 VDR 基因的第 352 密码子发生 ATT → ATC 突变, 但是突变前后的密码子均编码异亮氨酸, 从而 VDR 的氨基酸序列并不会发生改变, 但这种多态性可能会影响 mRNA 的稳定性<sup>[20]</sup>。

#### 2.3 Apa I (rs7975232)、Bsm I (rs1544410)

这 2 个位点都位于第 3' 端第 8 ~ 9 内含子上, Apa I 存在 G → T 的突变, Bsm I 存在 G → A 的突变, 虽然这两种突变对 VDR 蛋白中的氨基酸数量或其序列不产生影响, 但这 2 个位点可能通过降低或增加 mRNA 稳定性参与 VDR 基因表达水平的调节, 从而对 VDR 的表达产生一定的影响<sup>[15,18]</sup>甚至出现个体遗传变化。

#### 2.4 Tru9 I、Cdx-2 位点

Tru9 I 由 Ye<sup>[21]</sup>等首次发现并报道, 该位点位于第 8 内含子, 出现 G → A 的突变; Cdx-2: 2001 年 HIDEKAZU ARAI<sup>[22]</sup>等在 hVDR 基因启动子的 Cdx-2 结合位点发现了 G 到 A 的多态性, 该多态性位于 Cdx-2 结合的核心序列的 5' 末端, 该位点的多态性会影响 VDR 在小肠中的表达。这种多态性称为 Cdx-2 的肠道特异性转录因子<sup>[22]</sup>。

### 3 维生素 D 与女童性早熟

近年来随着研究的逐渐深入, 发现了生殖系统也

是维生素 D 的靶器官, 并且也有越来越多的证据显示维生素 D 与性腺之间是存在一定的关联性<sup>[23]</sup>。在一项动物实验中<sup>[24]</sup>, 维生素 D 缺乏的雌性小鼠可能出现卵巢萎缩及高促性腺激素性腺功能减退症; 陈霞<sup>[25]</sup>等的研究指出维生素 D 缺乏小鼠子宫内膜皱褶明显减少, 间质中腺体数量减少, 表明维生素 D 可能在调节子宫活动中发挥了一定的作用; 同样维生素 D 与女性生殖激素间也存在相关性, 可调节促性腺激素、卵巢性激素等的分泌<sup>[26]</sup>。Villamor<sup>[27]</sup>等在一项来自哥伦比亚波哥大的女孩的前瞻性研究中通过测量 242 名女生血清维生素 D 的水平, 并进行为期 30 个月的随访发现维生素 D 缺乏女童月经来潮的时间与维生素 D 正常女童相比提前, 从而推测维生素 D 缺乏与月经早发有关。Alexandra Hua<sup>[28]</sup>则通过分析 2001 年至 2010 年的美国国家健康和营养检查调查数据后发现与健康女童比较, 维生素 D 缺乏的女孩更可能在 9 岁以前甚至更早的出现月经。Abdullah<sup>[29]</sup>等的在研究中指出在阳光充足地区的青春期女孩中虽然没有发现维生素 D 水平或状态与初潮年龄之间存在明显关联, 但处于 25-(OH)D<sub>3</sub> 最高四分位的女学生初潮年龄与处于最低四分位的女学生相比初潮年龄高了 0.3 岁。韩国的 Lee<sup>[30]</sup>等于 2014 年首次报道了血清维生素 D 水平与女孩性早熟的关系, 在通过对比性早熟女童及健康女童血液中 25 (OH)D 的水平发现, 性早熟女童与健康女童对照存在明显的维生素 D 缺乏。

#### 4 维生素 D 受体及其基因多态性与女童性早熟

随着越来越多的研究发现, 维生素 D 水平与性早熟存在相关性, 而 VDR 作为维生素 D 生物作用中的重要环节, 也有研究推测 VDR 及基因多态性与女童性早熟存在相关性; Villamor 等的研究虽然发现了维生素 D 缺乏的与月经早发有关, 但具体的机制仍不清楚; Chew A<sup>[31]</sup>等在通过分析该研究时认为在调整 BMI、年龄等相关因素后维生素 D 水平与月经早发仍存在关联性, 可能是 VDR 及基因的多态性参与了这一过程。2014 年 Johnson<sup>[32]</sup>等在研究乳腺上皮或脂肪细胞缺乏 VDR 的小鼠模型时, 发现小鼠青春期乳腺发育过程中的乳腺脂肪细胞和上皮细胞在调节导管上皮生长方面发挥重要的 VDR 依赖性作用, VDR 缺乏可以增强上皮细胞的增殖、减少终末芽内的细胞凋亡, 从而提高青春期乳腺导管的生长速度; 乳腺上皮细胞的 VDR 信号能够参与调节激素并诱导的腺泡的生长, VDR 的缺乏可以促进乳腺腺体早熟发展。早在 1998 年, 日本的 Ikumi Kitaawa 等<sup>[33]</sup>通过研究 120 名青春期后(18±19

岁) 的日本女孩群体的月经初潮时间、BMI、BMD 及与 VDR ApaI 和 TaqI 位点的相关性发现, 在 ApaI 位点上, aa 基因型人群的初潮年龄在统计学上高于 Aa 基因型人群, 由此推测 VDR 基因 ApaI 位点的多态性可导致月经初潮的提前。2012 年 Santos 等<sup>[34]</sup>发布了在巴西南部的性早熟女孩的维生素 D 受体基因多态性和性类固醇分泌的研究, 该研究选取了 36 名在 8 岁前出现阴毛的性早熟的女童及 197 名健康女童, 测定了 VDR 基因 ApaI, TaqI, BsmI 和 FokI 多态性的频率, 通过研究发现具有阴毛早现性早熟的女童在 VDR 基因(GG 基因型)的 ApaI 多态性上纯合的可能性要比健康女童高两倍, 这也是性早熟女童 VDR 基因多态性的首次报道, 在这次研究中还发现 ApaI 多态性可能影响卵巢类固醇的分泌。国内目前在性早熟女童中 VDR 基因多态性的研究还比较匮乏, 在钟龙青<sup>[35]</sup>等关于中枢性性早熟女童的研究中, 将 40 例确诊中枢性性早熟及 40 例健康对照组女童作为研究对象, 分别测定了 ApaI, TaqI, BsmI 和 FokI 这 4 个位点的基因型及分布频率, 发现中枢性性早熟女童在 ApaI 位点可检测出 3 中基因型为 CC, CA, AA, 而这三种基因型的分布频率在两组间存在明显统计学差异, 从而推测 ApaI 位点的多态性与性早熟的易感性可能相关。Yunwei L<sup>[36]</sup>等在一项针对快速进展型青春期女童的研究中表示 VDR 基因多态性会影响患有快速进展型青春期的女孩的黄体生成素(LH)和促卵泡成熟激素(FSH)的激素水平; 在另一项中国中枢性性早熟女孩和激素水平相关的基因多态性研究中则发现 VDR 基因中的 TaqI 和 ApaI 位点与患 CPP 的风险之间存在负相关和非显著关联<sup>[37]</sup>。根据目前已有的关于 VDR 基因多态性与性早熟的研究发现, 在 VDR 基因多态性对性早熟女童的影响中 ApaI 位点占据非常重要的地位。

#### 5 总结

目前国内针对性早熟女童 VDR 基因多态性的研究较为匮乏, 尽管尚未有明确的研究证实 VDR 基因多态性在性早熟的作用机制, 而且性早熟的发病机制非常复杂, 是由多种因素共同影响作用的结果, 但综合现有的研究可以发现 VDR 及其基因多态性与乳房早发育、月经初潮早发、调节子宫活动、卵巢激素分泌等相关, 由此推测 VDR 及其基因多态性与性早熟之间可能是具有关联性的。通过对 VDR 基因多态性的研究可以从基因方面发现性早熟的发病机制, 对疾病的早防早治具有重要的意义。然而 VDR 基因的多态性还可能受到人群种类、国家、地区及民族等不同的影响,

因此需要进一步扩大样本容量, 排外环境因素的干扰, 相信随着科学技术的不断发展, VDR 基因多态性与性早熟之间的联系也会逐渐明朗, 为性早熟的预防及治疗发挥巨大作用。

### 参考文献

- [1] Sakunthala Sahithi Tirumuru, PratiBha Arya, Pallavi Latthe, Jeremy Kirk. Understanding precocious puberty in girls[J]. *The Obstetrician & Gynaecologist*, 2012, 14(2).
- [2] 柯江维, 段荣. 性早熟和性早熟危险因素研究进展[J]. *实验与检验学*, 2012, 30(03): 243-247.
- [3] 冯程钦, 曾平, 罗钧, 等. 维生素 D 受体基因多态性与骨关节炎关系的 Meta 分析[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(33): 8.
- [4] Alfaqih MA, Araidah A, Amarin Z, et al. Association of vitamin D levels and polymorphisms in vitamin D receptor with type 2 diabetes mellitus[J]. *Biomed Rep*. 2022; 18(1): 3.
- [5] Francis, Issam AlAbdali, Noora Kapila, et al. Vitamin D pathway related polymorphisms and vitamin D receptor expression in breast cancer[J]. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research: Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung*, 2021, 91(1a2).
- [6] Mahyar Abolfazl, Ayazi Parviz, Sarkhosh Afshar Arshnoos, et al. Vitamin D receptor gene (FokI, TaqI, BsmI, and ApaI) polymorphisms in children with urinary tract infection[J]. *Pediatric research*, 2018, 84(4).
- [7] 蒋亦冠. 维生素 D 受体基因多态性与儿童单纯性肥胖的相关性分析[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(07): 1646-1648.
- [8] 秦欣, 李爱民. 维生素 D 及其受体在儿童哮喘发病机制的研究进展[J]. *山东医药*, 2020, 60(13): 4.
- [9] Jose M. Valdivielso, Elvira Fernandez. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2006, 371(1).
- [10] Bikle D D. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications[J]. *Chemistry & biology*, 2014, 21(3): 319-329.
- [11] Christakos Sylvia, Dhawan Puneet, Verstuyf Annemieke, et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects[J]. *Physiological reviews*, 2016, 96(1).
- [12] Yongji Wang, Jingzhu, Hector F. DeLuca. Where is the vitamin D receptor?[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2012, 523(1).
- [13] Baker A R, McDonnell D P, Hughes M, et al. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1988, 85(10).
- [14] Miyamoto K, Kesterson R A, Yamamoto H, et al. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter[J]. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, 1997, 11(8).
- [15] Protas, V, Pogossyan, G, Li, K, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms characteristic. *Bul. Kar. Univ. "BioMedGeo" Ser. 2021; 104 (4): 60-70*
- [16] 潘小红, 杨春燕, 王小红, 等. 多囊卵巢综合征与血清维生素 D 和维生素 D 受体基因多态性的关系研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(15): 5
- [17] Zmuda J M, Cauley J A, Ferrell R E. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants[J]. *Epidemiologic reviews*, 2000, 22(2).
- [18] André G. Uitterlinden, Yue Fang, Joyce B.J. van Meurs, et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms[J]. *Gene*, 2004, 338(2).
- [19] Hadi S M, Al-Zubaidy R. Genotyping of Vitamin D Receptor FokI Polymorphisms as a predictor for Type 2 diabetes Mellitus by a Tetra primer-ARMS-PCR Assay[J]. *Gene Reports*, 2019, 15
- [20] Kulsoom Ume, Khan Amber, Saghir Tahir, et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism TaqI (rs731236) and its Association with the Susceptibility to Coronary Artery Disease among Pakistani Population[J]. *The journal of gene medicine*, 2021, 23(12).
- [21] Ye W Z, Reis A F, Velho G. Identification of a novel Tru9 I polymorphism in the human vitamin D receptor gene[J]. *Journal of human genetics*, 2000, 45(1).
- [22] Arai H, Miyamoto K I, Yoshida M, et al. The polymorphism in the caudal-related homeodomain protein Cdx-2 binding element in the human vitamin D receptor gene[J]. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 2001, 16(7).
- [23] 杨润娇, 李磊, 郭晖. 维生素 D 与性腺关系的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(08): 1015-1018.

- [24] Cary, L, Dicken, et al. Peripubertal vitamin D(3) deficiency delays puberty and disrupts the estrous cycle in adult female mice.[J]. *Biology of Reproduction*, 2012.
- [25] 陈霞, 商宇伟, 王林晓,等. 维生素 D 缺乏模型小鼠子宫转录组的测序分析[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(26):6.
- [26] 万彦伶,郝翠芳.维生素 D 与女性生殖激素及妊娠结局关系的研究进展[J].*生殖医学杂志*,2018,27(12):1255-1259.
- [27] Villamor Eduardo, Marin Constanza, Mora-Plazas Mercedes, Baylin Ana. Vitamin D deficiency and age at menarche: a prospective study.[J]. *The American journal of clinical nutrition*,2011,94(4).
- [28] Hua A. Vitamin D Status and Age of Menarche: NHANES 2001-2010 Analysis of Adolescent and Early Adult Females in the United States. 2016.
- [29] Al-Taiar, A, Al-Sabah, R, Shaban, L, et al. Is age of menarche directly related to vitamin D levels? *AM J HUM BIOL*. 2022; 34 (6): e23731.
- [30] Lee HS, Kim YJ, Shim YS, et al. Associations between serum vitamin D levels and precocious puberty in girls[J]. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2014, 19(2).
- [31] Chew Anna, Harris Susan S. Does vitamin D affect timing of menarche?[J]. *Nutrition reviews*,2013,71(3).
- [32] Johnson Abby L, Zinser Glendon M, Waltz Susan E. Loss of vitamin D receptor signaling from the mammary epithelium or adipose tissue alters pubertal glandular development.[J].*American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*,2014,307(8).
- [33] Kitagawa I,Kitagawa Y, Kawase Y, et al. Advanced onset of menarche and higher bone mineral density depending on vitamin D receptor gene polymorphism.[J]. *European journal of endocrinology*,1998,139(5).
- [34] Santos B R, Mascarenhas L P G, Satler F, Boguszewski M C S, Spritzer P M. Vitamin D receptor gene polymorphisms and sex steroid secretion in girls with precocious pubarche in Southern Brazil: a pilot study.[J]. *Journal of endocrinological investigation*,2012,35(8).
- [35] 钟龙青. 维生素 D 水平以及其受体基因多态性与女童性早熟关系的研究[J].*实验与检验医学*,2019.
- [36] Li, Y, Zhang, H, Li, Q, et al. Association of the KISS1, LIN28B, VDR and ER $\alpha$  gene polymorphisms with early and fast puberty in Chinese girls. *GYNECOL Endocrinol*. 2023; 2181653.
- [37] Li, Y, Tao, N, Chen, M, et al. Gene Polymorphisms Associated with Central Precocious Puberty and Hormone Levels in Chinese Girls. *INT J ENDOCRINOL*. 2022; 2022 9450663.

版权声明: ©2023 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