

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2009.00013

## 哺乳动物性早熟相关基因的研究进展

储明星<sup>1</sup>, 冯涛<sup>2</sup>, 狄冉<sup>1</sup>, 张宝云<sup>3</sup>, 张英杰<sup>2</sup>

1. 中国农业科学院北京畜牧兽医研究所, 农业部畜禽遗传资源与利用重点开放实验室, 北京 100193;
2. 甘肃农业大学动物科学技术学院, 兰州 730070;
3. 重庆大学生物工程学院, 重庆 400030

**摘要:** 人类的性早熟是一种病理状态, 而在动物上, 性早熟可能是一个在生产上具有价值的数量性状。一些物种在进化过程中形成了性早熟的特性并能在群体中稳定遗传。性早熟在很大程度上与遗传密切相关, 是一个由多基因决定的复杂性状。文章主要介绍了 *KISS-1* 基因、*GPR54* 基因、*LHR* 基因、*FSHR* 基因、*CYP* 基因家族、*ER* 基因、*TGF $\alpha$*  基因、*IGF- I* 基因、*GNAS1* 基因、*HSD3B2* 基因、*SHBG* 基因、*VDR* 基因等与哺乳动物性早熟的关系。

**关键词:** 性早熟; 初情期; 基因; 生殖; 调控

## Advances on related genes with sexual precocity in mammals

CHU Ming-Xing<sup>1</sup>, FENG Tao<sup>2</sup>, DI Ran<sup>1</sup>, ZHANG Bao-Yun<sup>3</sup>, ZHANG Ying-Jie<sup>2</sup>

1. Key Laboratory of Farm Animal Genetic Resources and Utilization of Ministry of Agriculture, Institute of Animal Science, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China;
2. College of Animal Science and Technology, Gansu Agricultural University, Lanzhou 730070, China;
3. Bioengineering College, Chongqing University, Chongqing 400030, China

**Abstract:** In mammals and humans, reproductive capacity is attained at puberty as the end-point of a complex series of developmental and neuroendocrine events that lead to true sexual maturity. As for humans, sexual precocity looks like a pathologic status. While for some animals, sexual precocity may be a valuable quantitative character. For some species, the character of sexual precocity was developed in the evolutionary process and stably transmitted to future generations. Sexual precocity is a complex character determined by polygenes. This review introduced the association between *KISS-1*, *GPR54*, *LHR*, *FSHR*, *CYP*, *ER*, *TGF $\alpha$* , *IGF- I*, *GNAS1*, *HSD3B2*, *SHBG*, *VDR* genes and sexual precocity in mammals.

**Keywords:** sexual precocity; puberty; gene; reproduction; modulation

人和哺乳动物正常的初情期是下丘脑——垂体——性腺轴(Hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPG A)准确发动以及下丘脑——垂体——肾上腺轴(Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPAA)正常发挥功能共同作用的结果<sup>[1]</sup>。在初情期, 一系列复杂的

身体发育和神经内分泌事件导致了促性腺激素释放激素(Gonadotrophin-releasing hormone, GnRH)的激活、促性腺激素分泌增强和性腺完全成熟, 动物逐渐获得生殖能力<sup>[1]</sup>。在人类, 男孩在 9 岁以前, 女孩在 8 岁以前出现性腺的发育并出现第二

收稿日期: 2008-04-23; 修回日期: 2008-05-19

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(编号: 2006CB102105)、国家高技术研究发展计划(863 计划)项目(编号: 2006AA10Z139)和国家自然科学基金项目(编号: 30871773)资助

作者简介: 储明星(1968-), 男, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 分子数量遗传学。Tel: 010-62819850; E-mail: mxchu@263.net

性征以及生育能力即称为性早熟<sup>[2,3]</sup>。动物初情期开始的时间不同,因此不能用统一的年龄界限来定义性早熟。人的性早熟大部分表现为病态,但对于动物而言,一些物种在进化过程中形成了性早熟的特性并能稳定遗传。若能发现控制性早熟性状的主效基因,或者与之紧密连锁的分子标记,则对人类性早熟疾病的诊断、治疗以及加快高繁殖力动物育种进程具有重要意义。

按照杜敏联<sup>[2]</sup>对人类性早熟的分类方法,按 HPGA 功能是否提前发动分为促性腺激素释放激素依赖型(GnRH-dependent)(真性)性早熟和非 GnRH 依赖型(GnRH-independent)(假性)性早熟。前者又称为中枢型性早熟(Central precocious puberty, CPP)或者完全性早熟,后者又称为外周型性早熟。

在性发育过程中,环境和代谢因子的神经内分泌调控起了重要作用,但实际上这些因子是在遗传因素控制的基础上发挥作用的。对双胞胎的研究发现,骨骼发育成熟度、初潮年龄、性成熟 Tanner 期进程的一致性在同卵双胞胎中比在异卵双胞胎中表现得更明显<sup>[3]</sup>。Palmer 等<sup>[4]</sup>研究显示,人群中性成熟的年龄接近于正态分布,表明性早熟性状不可能遵循经典的孟德尔遗传规律,即性状的差异并非缘于单一位点的突变,而是一个由多基因决定的复杂性状。本文就性早熟相关基因的研究进展做一综述。

## 1 *KiSS-1/GPR54* 基因

### 1.1 *KiSS-1/GPR54* 基因的克隆和结构

*KiSS-1* 基因是研究人恶性黑色素瘤细胞不同转移能力时发现的<sup>[5]</sup>,并以当地的特产 kiss 巧克力命名<sup>[6]</sup>。人 *KiSS-1* 基因定位于染色体 1q32, 包含 4 个外显子; 开始的两个外显子不翻译, 第 3 外显子包含 38 个 5 非编码碱基、翻译起始位点和另 100 个翻译碱基, 终端外显子包含 332 个翻译碱基、翻译终止密码子和多腺苷酸化信号。人 *KiSS-1* 在体内很快被降解为含 54、14、13、10 个氨基酸残基等的产物, 分别称为 kisspeptin-54、kisspeptin-14、kisspeptin-13、kisspeptin-10, 这些都统称为 kisspeptins, 它们具有相似的生物活性和功能。主要的 kisspeptin 肽是一个含有 54 个氨基酸的肽, 被称为 metastatin(转移抑素, 因其具有抑制恶性黑色素瘤转移作用而得名)或

kisspeptin-54。迄今为止, 许多哺乳动物的 *KiSS-1* cDNA 序列都被克隆, 包括人、黑猩猩、短尾猿、牛、绵羊、大鼠和小鼠, GenBank 登录号分别为: NM\_002256、XM\_514123、AY823262、XM\_867473、DQ059506、NM\_181692 和 NM\_178260。分析比较灵长类动物的氨基酸序列, 发现有高于 85% 的相似性, 但人、牛和啮齿类动物的相似性在 45% ~ 50% 之间<sup>[7]</sup>。

GPR54(G protein-coupled receptor 54)是视紫红质家族的 G 蛋白偶联受体的一个成员, 最初是在 1999 年从大鼠脑组织中克隆到<sup>[8]</sup>。2001 年, 在人脑组织中克隆到该基因<sup>[9]</sup>。人 *GPR54* 基因定位在第 19 号染色体上, 由 5 个外显子和 4 个内含子组成; 包含 1 197 bp 的开放阅读框, 编码含 398 个氨基酸残基的蛋白, 该蛋白包含 7 个疏水性的跨膜区和 3 个潜在的糖基化位点, 是一个分子量为 75 kDa 的蛋白质<sup>[9]</sup>。许多动物 *GPR54* 基因的 cDNA 序列已被报道, 其中不但有哺乳动物, 包括人、短尾猿、大鼠、小鼠和猪(GenBank 登录号分别为 NM\_032551、AY823261、NM\_023992、NM\_053244 和 DQ459345/46), 而且也有非哺乳动物, 如斑马鱼、罗比鱼、细须石首鱼等(GenBank 登录号分别为 XM\_685300、AB\_162143、ABC75101.1)。经过序列比对, 灵长类和啮齿类动物的序列相似性大于 80%, 这比 *KiSS-1* 高。人、鱼和牛蛙之间的序列相似性大于 45%, 人和刺猬的大于 20%。说明 *KiSS-1/GPR54* 系统在进化过程中序列具有高度的保守性<sup>[7]</sup>。

### 1.2 *KiSS-1/GPR54* 与哺乳动物性成熟的关系

Kisspeptins 是 *KiSS-1* 基因编码的一组肽产物, 是 GPR54 的内源兴奋剂, GPR54 是 kisspeptins 的天然受体。人 *KiSS-1* 基因表达最高水平出现在胎盘和脑, 人 *GPR54* 基因表达最高水平出现在脑、垂体和胎盘<sup>[9]</sup>。*KiSS-1* 和 *GPR54* 敲除的小鼠都是可以存活的, 但具有异常的性成熟, 都不能启动初情期, 具有未成熟的生殖器官以及低水平的性别类固醇和促性腺激素, 都不育<sup>[10-14]</sup>。*KiSS-1* 和 *GPR54* 主要在下丘脑的弓状核(Arcuate nucleus)中表达, GPR54 和 GnRH 定位于下丘脑的相同位置<sup>[15-27]</sup>。*KiSS-1* 和 *GPR54* 也在垂体、卵巢、睾丸、胎盘中表达<sup>[11]</sup>。从幼年期到初情期, 下丘脑中 *KiSS-1* 和 *GPR54* 基因表

达急剧升高, *GPR54* 信号传导增强<sup>[12,16,17,19,21,22,27~30]</sup>。给人<sup>[13]</sup>、绵羊<sup>[18]</sup>、大鼠<sup>[15,28,31,32]</sup>、小鼠<sup>[11~14,17,18]</sup>、恒河猴<sup>[19,30,33]</sup>、叙利亚仓鼠<sup>[25,34]</sup>中枢或外周供给 kisspeptins 可以激活 GnRH 依赖性的 LH 和 FSH 的释放,进而诱导促性腺轴的性早熟激活。*Kiss-1* 通过其受体 *GPR54* 直接刺激 GnRH 的释放,进而启动初情期<sup>[12,13,18,19,28,30,35~40]</sup>。*Kiss-1* 和 *GPR54* (也叫 *AXOR12* 或 *OT7T175*) 是性成熟的关键看门基因。大量研究表明 *Kiss-1/GPR54* 系统在 HPGA 性早熟调节中起着关键作用,是哺乳动物初情期启动的必需因子和催化剂<sup>[6,7,12,13,16,17,27,28,35~37,39~53]</sup>。

### 1.3 *Kiss-1/GPR54* 基因突变与人类性早熟的关系

Luan 等<sup>[54]</sup>在 272 名 CPP 中国汉族女孩(病例组 1)、43 名不相关的 CPP 非洲妇女(病例组 2)和 288 名不相关的正常中国汉族女孩(对照组)中,通过测定 *Kiss-1* 基因全序列共识别出 8 个多态性;初步发现其中一个新的非同义单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP),导致 kisspeptin 中 110 位脯氨酸被苏氨酸替代(P110T),在统计上与 CPP 有关( $P=0.025$ );发现的其他多态性和所有的单倍型则与 CPP 无关。

*GPR54* 基因突变可能会通过增加 GnRH 的释放来引起人的性早熟。Luan 等<sup>[55]</sup>在 272 名 CPP 中国汉族女孩和 288 名不相关的正常的中国汉族女孩中,通过测定 *GPR54* 基因全序列共发现 6 个多态性,其中一个属于非同义突变;基因分型结果表明位于启动区的另一个 SNP 在统计上与中国汉族女孩 CPP 相关( $P=0.037$ )。Teles 等<sup>[56]</sup>在一个 CPP 女孩中识别出 *GPR54* 基因一个常染色体显性突变,该突变导致 386 位密码子精氨酸被脯氨酸替代(R386P),体外培养研究表明这个突变可引起与 kisspeptin 反应相关的胞内信号传导途径被延长激活,证明 R386P 突变与 CPP 相关。

## 2 *LHR* 基因

### 2.1 *LHR* 基因的克隆和结构

人 *LHR* 基因位于 2p21, 基因全长 70 kb, 包括 11 个外显子和 10 个内含子。外显子 1~10 大小从 70~200 bp 不等,外显子 11 较长,大于 1 000 bp;内含子差异较大,从 0.09~14.7 kb 不等。*LHR* 蛋白是 G

蛋白偶联受体家族成员之一,由 701 个氨基酸残基组成蛋白分子骨架。*LHR* 的主要功能区可分为细胞外 N 端功能区、跨膜功能区和细胞内 C 端跨膜区<sup>[57]</sup>。牛、人、猪、大鼠、小鼠、鸡和猕猴等动物的 *LHR* 基因 cDNA 都已被分离和克隆,GenBank 登录号分别为 NM\_174381、NM\_000233、NM\_214449、NM\_012978、NM\_013582、NM\_204936、XM\_001114 090。氨基酸分析发现,不同物种 *LHR* 基因同源性较高,哺乳动物之间相似性超过 80%,鸡与哺乳动物之间的相似性较低,不足 70%,说明 *LHR* 基因在进化过程中具有很高的保守性,在不同物种之间对初情期和性发育发挥着极为相似的作用。

### 2.2 *LHR* 基因突变与哺乳动物性早熟的关系

睾丸间质细胞产生的睾酮(Testosterone, T)是通过促黄体激素(Luteotrophic hormone, LH)与睾丸间质细胞表面的促黄体激素受体(Luteotrophic hormone receptor, LHR)相互作用发挥调节作用。激素和受体的结合激活 *LHR* 导致腺苷酸环化酶逐级激活,最终使 cAMP 的合成增加,启动膜上及胞内的序列合成,*LH* 被激活导致 T 的增加和雄性性发育。*LHR* 基因的突变可导致性激素靶器官发育异常,就其产生的不同临床表型而言可分为失活性突变和激活性突变。多数突变区域在细胞内,少数突变位于细胞表面,但不能激活 G 蛋白活性。*LHR* 基因的激活性突变可导致家族男性限性早熟(Familial male limited precocious puberty, FMPP),突变个体第二性征快速发育,阴茎加速生长,两侧睾丸增大并且伴有阴毛的发育,表型和正常青春期一致,生殖器过早进入初情期,甚至始于胎儿期<sup>[58]</sup>。机理是 *LHR* 基因激活性突变引起睾丸间质细胞增生和功能亢进,但不涉及下丘脑 GnRH 脉冲释放的非促性腺激素依赖性睾酮过度分泌<sup>[2]</sup>。*LHR* 基因的激活突变对女性似乎没有影响,原因可能是 FSH 决定着卵巢的生长和成熟<sup>[1,59,60]</sup>。已发现的与 FMPP 表型相关的 *LHR* 基因突变有 16 个,分别是 L368P<sup>[61]</sup>、A373V<sup>[62]</sup>、M398T<sup>[63,64]</sup>、L457R<sup>[61,65]</sup>、I542L<sup>[66]</sup>、D564G<sup>[66,67]</sup>、D564V<sup>[58,68]</sup>、A568V<sup>[69]</sup>、M571I<sup>[66,70]</sup>、A572V<sup>[58,68]</sup>、I575L<sup>[71]</sup>、T577I<sup>[66,67,72]</sup>、D578Y<sup>[66]</sup>、D578G<sup>[57,66]</sup>、D578E<sup>[73,74]</sup>、C581R<sup>[66]</sup>,其中 L457R 和 D578Y 突变是在散发病例中发现的,所有已知的 *LHR* 基因的激



活性突变都是单个碱基替换造成的错义突变<sup>[58]</sup>。Meehan 等<sup>[75]</sup>研究发现, *LHR* 基因的激活突变倾向于被限制在跨膜螺旋(Transmembrane helix, TMH)和外显子 11 编码的细胞内环上, 有 14 个位于第 11 个外显子的单个碱基替换已被证实, 这些单个碱基替换导致了 *LHR* 第 1、2、3、5、6 膜螺旋或第二胞质环的错义突变。其中最常见的是第 6 跨膜区域由 A 到 G 的突变导致 578 位的天冬氨酸被甘氨酸代替(D578G), 引起睾丸间质细胞自发性活性, 实验证实, 约 82% 的 FMPP 是由 D578G 突变引起的<sup>[58,77]</sup>。朱虹<sup>[57]</sup>在 *LHR* 基因突变与青春期关系的研究中发现, 除了在第 5 膜螺旋发生的 I542L 突变外, 所有的突变都导致了糖蛋白激素受体共有氨基酸的替换, 说明这些氨基酸残基对于糖蛋白激素受体完整生物学活性的重要性。在 *LHR* 基因突变(D556H)小鼠模型中, 雌性表现为性早熟和卵巢退化的现象比雄鼠严重, 这和人表型相反。女性携带 *LHR* 基因 D556H 激活突变不表现为性早熟, 卵巢功能也表现正常<sup>[67]</sup>; Meehan 等<sup>[75]</sup>在 *LHR* 基因 D564G 突变引起的 FMPP 中发现, 家庭成员表现出不同的表型。Kremer 等<sup>[76]</sup>在研究没有血缘关系的欧洲和美洲性早熟患者 *LHR* 基因突变时发现, *LHR* 突变分析为区分真正的 FMPP 和其他因素引起的非依赖性男性性早熟提供了一个灵敏的工具。

### 3 *FSHR* 基因

#### 3.1 *FSHR* 基因的克隆和结构

人 *FSHR* 基因定位于 2p21~16, 编码两种亚型受体蛋白, A 亚型由 9 个外显子翻译而成, B 亚型由 10 个外显子翻译而成。人、牛、猪、绵羊、大鼠、小鼠、狗、马、猫和黑猩猩等物种 *FSHR* 基因的 cDNA 都已分离和克隆, GenBank 登录号分别为 NM\_181446、XM\_001252020、NM\_214386、NM\_001009289、NM\_199237、NM\_013523、XM\_538488、XM\_001497892、NM\_001048014 和 XM\_525753。氨基酸分析发现哺乳动物间相似性较高, 在 84%~99% 之间。

#### 3.2 *FSHR* 基因突变与人类性早熟的关系

*FSHR* 基因的激活性突变引起 FSH 分泌增加而导致性成熟。男性携带 *FSHR* 激活性突变表现为睾丸间质细胞增生和巨睾丸症, 女性携带者则表现为

性早熟、多囊卵巢综合征(PCOS)或者过早绝经<sup>[77]</sup>。Batista 等<sup>[78]</sup>利用聚合酶链式反应-变性梯度凝胶电泳(PCR-DGGE)和序列分析的方法研究了 4 位促性腺激素非依赖性性早熟女孩的 *FSHR* 基因, 在外显子 10 发现了 A307T 和 S680D 突变。Gromoll 等<sup>[79]</sup>研究一位因垂体瘤切除垂体的男性, 尽管在该患者体内检测不到血清促性腺激素但却有正常的精液指标, 对 *FSHR* 基因的研究发现, 外显子 10 第 3 细胞内环过渡结构中存在 D567G 突变, 该突变使 cAMP 的合成速度提高了 1.5 倍, 说明杂合子突变导致了配基非依赖性 *FSHR* 构化激活。

### 4 *CYP* 基因家族

细胞色素 P450 (Cytochrome P450, CYP)是一组结构和功能相关的超家族基因编码的同工酶。*CYP* 基因, 即细胞色素 P450 基因是一个超家族, 编码很多关键酶参与内源性物质如脂肪酸、胆固醇及类固醇激素和外源性物质如进入体内药物的代谢。与动物青春期有关的 *CYP* 基因家族成员主要有: *CYP21* 基因、*CYP11B1* 基因、*CYP3A4* 基因等。

#### 4.1 *CYP* 基因家族中基因的克隆和结构

##### 4.1.1 *CYP21* 基因的克隆和结构

人的 21 羟化酶(*CYP21*)基因位于第 6 号染色体短臂人白细胞抗原(HLA)基因区域, 与补体 C4 及未知功能 X 基因相邻。*CYP21* 基因由 A、B 两个基因组成, 各含 10 个外显子和 9 个内含子, 两个基因序列间有 96%~98% 的同源性, B 基因属功能基因, A 基因为假基因。*CYP21B* 和 *CYP21A* 基因的区别在于, A 基因外显子 3 缺失 8 bp, 外显子 7 多 1 bp, 外显子 8 有 C→T 的转换, A/B 基因转换频率较高。迄今为止, 人、牛、猪、小鼠和鸡等动物的 *CYP21* 基因 cDNA 已被克隆, GenBank 登录号分别为 NM\_000500、NM\_001013596、NM\_214433、NM\_009995 和 XM\_427384。氨基酸序列比较发现, 牛和猪的相似性最高为 88%, 哺乳动物之间的相似性在 61%~88% 之间。

##### 4.1.2 *CYP11B1* 基因的克隆和结构

人的类固醇 11-羟化酶(*CYP11B1*)基因位于 8q21, 由 9 个外显子和 8 个内含子组成, 长度 7.4 kb。人、

牛、绵羊、大鼠和小鼠等动物的 *CYP11B1* 基因 cDNA 已被克隆, GenBank 登录号分别为 NC\_000008、NC\_007312、NM\_001075100、NC\_005106 和 NC\_000081。氨基酸序列分析发现牛和绵羊相似性最高为 95.6%, 哺乳动物间的相似性大于 60%。

#### 4.1.3 *CYP3A4* 基因的克隆和结构

编码 *CYP3A4* 蛋白的 *CYP3A4* 基因位于人染色体 7q21.3~22.1, 包含 13 个外显子和 12 个内含子, 长约 27 kb, 启动子区域包含一个基础转录元件。*CYP3A4* 对睾酮和雌激素具有重要的氧化作用<sup>[80]</sup>。人和牛的 *CYP3A4* 基因 cDNA 被分离和克隆, GenBank 登录号分别为 NC\_000007 和 NC\_007326。氨基酸序列分析发现人和牛相似性为 76.7%。

### 4.2 *CYP* 基因家族与性早熟

#### 4.2.1 *CYP21* 基因突变与人类性早熟的关系

*CYP21* 基因属于常染色体隐性遗传, *CYP21* 基因突变导致 21-羟化酶的活性缺乏, 从而引发 21-羟化酶缺陷症 (21-OHD) 和先天性肾上腺增生 (Congenital adrenal hyperplasia, CAH)。Merke 等<sup>[81]</sup>指出造成 CAH 病症的 21 羟化酶缺乏通常都会引起青春期的提前, 男性表现出同性性早熟, 女性则表现为异性性早熟, 但均表现出骨骼成熟加速和成年体格矮小<sup>[1]</sup>。*CYP21* 基因突变类型大致可分为 4 类: 点突变占 67.3%, 其中 11% 同时伴有 C4 和 A 基因缺失或重复; 大片段缺失占 19.2%; 基因转化占 7.8%; 其他类型占 5.7%。现已发现的点突变有 80 个, 约 75% 的突变是在 A 基因中发现的, 推断是在有丝分裂过程中通过基因转变被转移到 *CYP21* 基因中<sup>[82]</sup>。而 Krone 等<sup>[83]</sup>和 Robins 等<sup>[84]</sup>研究发现, 位于 B 基因的一些点突变通过减少反应产物的释放、减少底物进入酶的活性位点、降低酶的催化能力和反应速度等方式来降低 21-羟化酶的活性, 从而导致人性早熟。Nayak 等<sup>[85]</sup>研究发现 *CYP21* 基因的 E318X (X 代表终止密码子) 突变与儿童阴毛提前出现和雄激素过多症有关。Weintrob 等<sup>[86]</sup>发现以色列 21-OHD 患者携带 *CYP21* 基因外显子 8 的 Q318X 突变、内含子 2 的 A/C 酶切位点被 G 代替以及外显子 4 的 I172N 突变的女性表现出阴毛提前出现等性早熟症状。Liao 等<sup>[87]</sup>在中国 CAH 患者体内也检测到 *CYP21* 基

因第 2 内含子由 C/A 到 G 的酶切位点的突变和 I172N 突变。Dolzan 等<sup>[88]</sup>研究中欧人 *CYP21* 基因突变时发现, 携带 N493S 突变的 CAH 患者表现出阴毛提前出现、骨龄提前和阴蒂肥大等性早熟表型。Robins 等<sup>[84]</sup>报道了 *CYP21* 基因 2 个新的突变 (L166P 和 A391T) 导致高加索人的 CAH, 酶活性的研究表明突变不同程度地降低了酶在体外的活性。但也存在 *CYP21* 基因突变与早熟性状无关的试验结果, Potau 等<sup>[89]</sup>研究阴毛提前出现的西班牙患者 *CYP21* 基因时发现, 部分患者和正常人都携带 14 个常见突变中的一个杂合子突变, 没有发现基因突变和表型之间存在关联。

#### 4.2.2 *CYP11B1* 基因突变与人类性早熟的关系

类固醇 11 $\beta$ -羟化酶缺失是造成 CAH 的第二个常见的原因, 11 $\beta$ -羟化酶是由 *CYP11B1* 基因编码的。Zhu 等<sup>[90]</sup>利用 PCR-SSCP (聚合酶链反应 - 单链构象多态) 方法对 3 个来自多米尼加家庭临床表现为同性性早熟和严重高血压兄弟 CAH 患者的 *CYP11B1* 基因进行分析, 发现外显子 6 存在 Q356X 突变, 导致 11 $\beta$ -羟化酶蛋白被截短而丧失酶活性, 在家庭成员中也发现同样的杂合子突变。Kuribayashi 等<sup>[91]</sup>在 CAH 患者中发现了 *CYP11B1* 基因外显子 4 存在 E265X 突变, 这个无效突变使皮质醇合成的最后通道完全缺失而表现为 CAH。Krone 等<sup>[92]</sup>在 1.8 岁 CAH 患者 *CYP11B1* 基因中发现了错义突变 P94L 和 A368D, 酶活性研究发现 P94L 突变使 11 $\beta$ -羟化酶转化为皮质醇导致酶活性几乎完全丧失, A368D 突变将酶的活性降低到原来的 1.17%, 这两个突变导致小男孩出现痤疮和性早熟假青春期。Peters 等<sup>[93]</sup>在来自土耳其家庭 3 个非典型性 11 $\beta$ -羟化酶缺失患者中发现了 *CYP11B1* 基因外显子 9 的一个错义突变 L489S, 其中 2 个患者表现为同性性早熟, 未受影响的父母是该突变的杂合子携带者, 研究发现该突变位于 *CYP11* 基因保守的亮氨酸区域, 突变改变了酶与底物的亲和力。

#### 4.2.3 *CYP3A4* 基因突变与人类性早熟的关系

*CYP3A4* 基因编码 *CYP3A4* 酶。迄今为止, 已经发现的 *CYP3A4* 等位基因已超过 80 个, 但只有 *CYP3A4\*1B* 突变与性早熟有关。Rebbeck 等<sup>[94]</sup>对包

含外显子 1(核苷酸-571~+22)的 *CYP3A4* 基因上游序列的 592 个碱基对的 PCR 扩增发现, *CYP3A4* 转录起始区(-287~-296), 包括 10 个碱基的尼菲地平特异性元件(NFSE)存在 A→G 的点突变, 命名为 *CYP3A4\*1B*。Lai 等<sup>[95]</sup>研究发现携带 *CYP3A4\*1B* 突变等位基因女性的初潮年龄要提前 0.6 岁, 但校正种族和实际出生年月后, 初潮的平均年龄之间没有显著的差异。Kadlubar 等<sup>[96]</sup>研究发现, *CYP3A4\*1B* 突变与女性青春期开始的时间显著相关, *CYP3A4\*1B/1B* 纯合子突变女孩在 9 岁时有 90% 的达到性成熟, 而携带 *CYP3A4\*1A/1A* 的女孩 9 岁时仅有 40% 达到性成熟, 原因是突变降低了转录抑制物的结合能力而增强了 *CYP3A4* 基因的表达<sup>[97]</sup>。也存在不同的研究结果, Xin 等<sup>[98]</sup>在中国性早熟女孩中没有检测到 *CYP3A4* 基因突变, 推测该基因可能通过某种途径与青春期的发育有关。

## 5 ER 基因

### 5.1 ER 基因的克隆和结构

雌激素受体基因(Estrogen receptor, *ER*)包括  $\alpha$  和  $\beta$  两种亚型, 分别于 1986 年和 1999 年被克隆。对 *ER* 的研究大部分集中在 *ER $\alpha$* <sup>[99]</sup>。人 *ER $\alpha$*  基因定位于 6q25.1, 基因全长 140 kb, 包括 8 个外显子和 7 个内含子, 编码 595 个氨基酸的蛋白。*ER $\alpha$*  蛋白含有 5 个功能区, 由氨基端到羧基端依次为 A/B、C、D、E 和 F 区, 其中 E 区是 *ER* 最大的一个功能区, 包括配体结合域、受体二聚化区和转录激活 AF-2 区等, 为研究的热点区域<sup>[100, 101]</sup>。迄今为止, 人、牛、猪、绵羊、大鼠和小鼠等动物的 *ER* 基因 cDNA 已被克隆, GenBank 登录号分别为 NM\_000125、NM\_001001443、NM\_214220、Z49257、NM\_012689 和 NM\_007956。氨基酸序列分析发现, 动物之间相似性最低的为 86.5%, 牛和绵羊之间相似性最高为 98.3%。

### 5.2 ER 基因突变与哺乳动物性早熟的关系

*ER* 广泛存在各种动物体内, 具有转录因子的作用, 它涉及基因在雌性脊椎动物组织的表达和调控。*ER* 与雌激素结合形成二聚体, 通过与靶基因中的雌激素反应元件(Estrogen reactive element, ERE)特异性结合, 可刺激靶基因转录, 从而促细胞增殖

和分化, 在雌性个体的第二性征发育和繁殖周期的维持及影响繁殖力方面起着关键作用, 并且直接影响胚胎着床前的发育和胚胎着床<sup>[102, 103]</sup>。雌激素受体敲除(Estrogen receptor knockout, ERKO)小鼠表现为生殖能力下降。ERKO 雄小鼠表现为交配次数减少、精子生成减少和精子功能不全<sup>[104]</sup>, 雌鼠拒绝交配, 对入侵小鼠的攻击性行为明显减少, 母性下降, 杀婴现象增多<sup>[105, 106]</sup>, 这些都说明了 *ER* 基因在发育过程中的表达对小鼠的攻击性、性行为以及情感行为都起到主要的作用。毕晓丹等<sup>[107]</sup>利用 PCR-SSCP 技术对不同绵羊品种 *ER* 基因外显子 1 部分序列进行检测, 结果表明性早熟绵羊小尾寒羊 AB 或 BB 基因型个体产羔数分别比 AA 基因型多 0.51 只( $P<0.05$ )或 0.7 只( $P<0.05$ )。Li 等<sup>[108]</sup>对女性性早熟患者进行 *ER* 基因检测, 发现第 8 外显子存在 R548C 突变, 通过构建质粒载体和表达证明 *ER* 该突变在体外具有很高的活性, 推测在体内也可能具有相应的活性, 从而导致女孩的性早熟。Paltsoh 等<sup>[109]</sup>指出无论是哪种因素导致的性早熟, 最终都要通过雌激素水平的增加来起作用。

## 6 TGF $\alpha$ 基因

### 6.1 TGF $\alpha$ 基因的克隆和结构

转化生长因子 $\alpha$ (Transforming growth factor  $\alpha$ , TGF $\alpha$ )属于表皮生长因子(Epidermal growth factor, EGF)家族中的一个成员, 它与 EGF 一样, 与 EGF 受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)结合后发挥生物效应。人的 TGF $\alpha$  基因位于 2p13, 包含 6 个外显子和 5 个内含子。牛、人、大鼠和小鼠的 TGF $\alpha$  基因 cDNA 序列先后被报道, GenBank 登录号分别为 XM\_593710、NM\_001099691、NM\_012671 和 NM\_031199。哺乳动物 TGF $\alpha$  氨基酸序列相似性较高, 在 75% 以上。

### 6.2 TGF $\alpha$ 基因突变与哺乳动物性早熟的关系

雌性哺乳动物青春期开始的中枢调控机制是通过神经网络和星形神经胶质细胞相互作用控制 GnRH 分泌活性来实现的<sup>[110]</sup>。TGF $\alpha$  作为一个生理元件以神经胶质介导的自分泌或者旁分泌方式调控 GnRH 神经元活性进行雌性青春期开始的调控, 机



理是  $TGF\alpha$  诱导产生生物活性物质(如前列腺素 E2), E2 直接作用于 GnRH 神经元刺激 GnRH 的释放<sup>[111]</sup>。在大鼠和非人类灵长类动物的下丘脑,  $TGF\alpha$  基因和蛋白主要是由星形胶质细胞表达。 $TGF\alpha$  和蛋白以及它的受体  $EGFR$  都存在正中隆起的脑室膜细胞和神经胶质细胞中, 它们的表达水平在青春期阶段显著增加<sup>[112]</sup>。研究显示, 大鼠性成熟时下丘脑正中隆起  $TGF\alpha$  的表达量是增加的, 如果用药物定向阻断正中隆起  $EGFR$  酪氨酸激酶活性可导致青春期延迟, 说明了下丘脑这个区域内  $TGF\alpha$  和  $EGFR$  的活性是调控生殖能力的主要机制<sup>[110]</sup>。不同剂量的  $TGF\alpha$  能刺激正中隆起 LH 的释放, 也说明  $TGF\alpha$  诱导的  $EGFR$  活性促进了雌性哺乳动物正常的青春期。携带人的  $TGF\alpha$  基因的转基因小鼠在金属硫蛋白启动子的调控下过度表达  $TGF\alpha$  激活 LH 释放从而加速性发育, 诱发性早熟<sup>[113]</sup>。一些研究认为激活 LHRH 神经元附近的神经胶质细胞  $TGF\alpha$  的表达可导致邻近区域星形胶质细胞通过旁分泌产生过多的  $TGF\alpha$ , 继而刺激 LH 分泌, 在这种情况下, LHRH 神经元附近  $TGF\alpha$  基因表达在不恰当的时候被激活就会引发雌性的性早熟<sup>[114]</sup>。Ojeda 等<sup>[110]</sup>的研究证实了局部的  $TGF\alpha$  分泌也可以刺激 LH 的分泌, 从而加速青春期的到来。下丘脑损伤也会引起性早熟, 原因是受伤部位  $TGF\alpha$  的神经营养活性和促进有丝分裂活性增强, 刺激 LH 的释放诱发性早熟, RNA 印记实验证实, 下丘脑损伤大鼠  $TGF\alpha$  mRNA 水平在视前区——下丘脑前区比正常大鼠提前升高<sup>[115]</sup>。

## 7 IGF-I 基因

### 7.1 IGF- 基因的克隆和结构

胰岛素样生长因子(Insulin like growth factor, IGF)是一种多功能细胞增殖调控因子, 因其化学结构与胰岛素原类似而得名。IGF 系统主要包括两种多肽, IGF- 与胰岛素原 60% 同源, IGF- 与胰岛素原 40% 同源。人的 IGF- 基因位于 12q22~23, 由 4 个外显子和 3 个内含子组成。IGF- 的成熟多肽主要由外显子 2 和 3 编码, 由 3 端不同外显子的转录拼接而形成 IGF-IA 和 IGF-IB 两种 mRNA 转录形式。在 IGF- 基因 5 端有两个分开的启动子。血液中的 IGF- 主要是由肝脏细胞合成和释放<sup>[116]</sup>。人、牛、

绵羊、鸡、大鼠和小鼠的 IGF-I 基因 cDNA 都被克隆, GenBank 登录号分别为 NM\_000618、NM\_001077828、NM\_001009774、NM\_001004384、NM\_001082477 和 NM\_001111274。氨基酸序列分析表明, 哺乳动物之间的相似性较高, 在 70% 以上, 绵羊和猪的同源性最高, 达到 98%, 鸡和哺乳动物间的同源性最低。

### 7.2 IGF- 基因突变与人类性早熟的关系

Bachelot 等<sup>[117]</sup>发现 IGF- 基因敲除后的小鼠在无腔卵泡期或有腔卵泡早期卵泡停止发育, 且不开卵, 此类小鼠也没有初情期, 证明 IGFs 可能对卵泡发生具有启动作用。IGFs 也是卵泡正常生长、发育、选择、排卵以及闭锁的重要调节因子。Rivera 等<sup>[118]</sup>通过研究发现, 由 FSH 诱导的 IGF 结合蛋白 -4/-5(IGF binding protein-4/-5)的降解能够引起卵泡内 IGF- 浓度升高, IGF- 再协同 FSH 促进雌激素的分泌, 从而对优势卵泡的形成发挥作用。IGFs 与其受体的相互作用对卵泡最终是生长还是闭锁起关键作用。国内对大鼠卵泡闭锁的研究发现, 卵泡内 IGF- 水平的下降或消失可能是导致颗粒细胞凋亡的重要诱因。因为 IGF- 水平的降低使 FSH 的芳香化作用减弱、卵泡芳香化酶活性降低、雌激素合成和含量下降, 从而引起卵泡对促性腺激素反应敏感性减弱, 不能充分分化发育, 而使卵泡发育到一定阶段发生闭锁<sup>[116]</sup>。性早熟可能与 IGF- 基因有关, IGF- 基因敲除小鼠体重下降而且不能排卵<sup>[119]</sup>。王旭等<sup>[120]</sup>研究发现, 人表现为中枢型性早熟时 HPGA 的启动激活生长轴, 刺激生长激素(Growth hormone, GH)的分泌, 相应地, 主要介导 GH 促生长作用的 IGF- 水平以及 IGF- 的主要结合蛋白 IGFBP-3 水平显著增加。其中, IGFBP-3 的增加少于 IGF- 的增加, 因而具有促生长生物活性的游离 IGF- 浓度显著增加, 在一定程度上促使了性成熟的加速。甘西伦等<sup>[121]</sup>经过对性早熟女孩子血液中 IGF- 、IGFBP-3 和 E2 含量的测试, 发现性早熟患者 IGF- 和 E2 含量明显高于同龄对照组, 而 IGFBP-3 的含量则明显低于同龄对照组, 提出血液 IGF- 、E2 水平对检测女性性早熟有重要的诊断意义。Zhao 等<sup>[122]</sup>研究 IGF- 基因多态性与白人女性初潮年龄时发现, IGF- 基因的一个 SNP 位点(rs6214)与白人女性初

潮年龄显著相关( $P=0.0153$ )。

## 8 GNASI 基因

### 8.1 GNASI 基因的克隆和结构

G 蛋白 $\alpha$ 亚基(G protein  $\alpha$ -subunit, *Gsa*) 基因, 又称 *GNASI* 基因。人的 *GNASI* 基因位于 20q13.2~13.3, 包括 13 个外显子和 12 个内含子, 编码 *Gsa* 蛋白。人、牛、猪、大鼠、小鼠和狗等动物的 *GNASI* 基因 cDNA 被分离和克隆, GenBank 登录号分别为 NM\_080425、NM\_181021、NM\_214312、NM\_021845、NM\_010309 和 NM\_001003263。氨基酸序列分析发现人和大鼠、小鼠间的相似性低, 分别为 71% 和 68%, 其他哺乳动物之间均在 91% 以上。

### 8.2 GNASI 基因突变与人类性早熟的关系

*GNASI* 基因的激活突变导致麦-奥二氏综合征或纤维性骨营养不良综合征(McCune-Albright syndrome, MAS), MAS 患者表现出促性腺激素非依赖性性早熟、咖啡色皮肤损坏以及多骨性纤维异常增生症<sup>[123~125]</sup>。目前发现的 *GNASI* 基因突变是 201 位密码子的 R201H<sup>[1,124]</sup>或者 R201C 突变<sup>[123,126]</sup>。Román 等<sup>[124]</sup>对 14 位智利 MAS 患者进行 *GNASI* 基因检测, 结果发现 10 位存在 R201H 突变, 12 位表现为性早熟, 患者携带相同的突变表现出不同的临床症状。de Sanctis 等<sup>[127]</sup>研究发现 *GNASI* 基因突变引起的 MAS 女孩患者中约有 50% 的在 4 岁时经历性成熟, 其余的在 4~8 岁, 外周型的性早熟一般都具有性发育快速发展和退化的周期性交替特征, 经血一般都早于乳房发育, 而男性 MAS 的性成熟一般都在 4 到 9 岁之间。Román 等<sup>[128]</sup>利用 PCR-RFLP(聚合酶链式反应-限制性内切酶片段长度多态)技术检测除了乳房提前过度或者缓慢发育, 但不表现其它性早熟症状女孩( $n=23$ )的 *GNASI* 基因, 结果发现 6 个女孩子存在 R201H 突变, 说明 *GNASI* 基因的激活性突变可能导致乳房提前发育, 但不出现 MAS 的其他症状。

## 9 HSD3B2 基因

### 9.1 HSD3B2 基因的克隆和结构

人型 3 $\beta$ 羟化类固醇脱氢酶(Type 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, *HSD3B2*) 基因位于

1p13.1, 包括 4 个外显子和 3 个内含子, 基因全长 7.8 kb。编码 3 $\beta$ 羟化类固醇脱氢酶(3 $\beta$ -HSD)。人、小鼠和黑猩猩等物种的 *HSD3B2* 基因 cDNA 都被分离和克隆, GenBank 登录号分别是 NM\_000198、NM\_153193 和 XM\_513690, 三物种氨基酸相似性都在 70% 以上。

### 9.2 HSD3B2 基因突变与人类性早熟的关系

*HSD3B2* 基因的突变导致 3 $\beta$ -HSD 合成和分泌不足, 典型的 3 $\beta$ -HSD 缺乏导致型 CAH, 对肾上腺和性腺类固醇合成产生严重的影响。Nayak 等<sup>[85]</sup>利用 PCR-SSCP 方法研究 34 位 3 $\beta$ -HSD 缺乏引起雄激素过多症的女童患者, 在 7 个女童中发现了 *HSD3B2* 基因的 L236R 杂合子突变。Pang<sup>[129]</sup>等在阴毛提前生长女性 3 $\beta$ -HSD 缺乏伴随 CAH 患者的 *HSD3B2* 基因中发现了位于外显子 4 的 X373C 突变, 导致一个开放的阅读框, 3 $\beta$ -HSD 蛋白由 372 个氨基酸残基(野生型)延长为 467 个残基。Marui 等<sup>[130]</sup>对 9 位阴毛提前出现女患者 *HSD3B2* 基因的外显子及外显子与内含子结合区域进行 PCR-DGGE 分析, 在一个女孩子中发现了纯合子 T259M 突变, 在一对姐妹患者中发现了复合型 G129R/P222H 突变, 突变携带者 17-羟基孕烯醇酸的含量为 147~351 nmol/L, 不携带突变的患者含量为 48~111 nmol/L, *HSD3B2* 基因的突变导致阴毛提前生长。Mermejo 等<sup>[131]</sup>研究了 22 位从临床或者生化特征上判定的 3 $\beta$ -HSD 缺乏患者, 其中 9 位女性患者都表现为阴毛提前生长, 检测发现 *HSD3B2* 基因存在 T259M 和 G129R/P222Q 突变。

## 10 SHBG 基因

### 10.1 SHBG 基因的克隆和结构

人的性激素结合球蛋白(Sex hormone-binding globulin, *SHBG*)基因位于 17p13~12, 包括 8 个外显子和 7 个内含子, 基因全长 3.1 kb, 编码性激素结合球蛋白(SHBG)。人、牛、大鼠、小鼠、黑猩猩和狗的 *SHBG* 基因 cDNA 已被分离和克隆, GenBank 登录号分别为 NM\_001040、XM\_584958、NM\_012650、NM\_011367、XM\_511958 和 XM\_536625。人和黑猩猩的氨基酸相似性最高为 99.3%, 其他哺乳动物之间的相似性在 62%~89% 之间。



## 10.2 SHBG 基因突变与人类性早熟的关系

SHBG 基因突变可导致女性多囊卵巢综合征,发病表现为青春期提前、月经异常、雄激素过多、肥胖以及卵巢多囊性改变。目前对 SHBG 基因多态性与性发育的研究主要集中在启动区 5 bp(TAAAA)的微卫星。Xita 等<sup>[132]</sup>研究了 PCOS 患者与 SHBG 基因启动区(TAAAA)<sub>n</sub>多态性的关系,发现 PCOS 患者 SHBG 的(TAAAA)<sub>n</sub>重复数多于正常女性。Xita 等<sup>[133]</sup>进一步研究发现初潮时间迟(大于 13 岁)的个体中 SHBG 基因启动子区域的(TAAAA)<sub>n</sub>重复数大于 8 个,而初潮早(小于 13 岁)的个体(TAAAA)<sub>n</sub>的重复数小于 8 个,以 6 个重复为最多,说明 SHBG 基因多态性与初潮的时间有关。推测 SHBG 通过结合睾酮和雌二醇,调控性腺类固醇激素与其靶组织的通道,对初潮时间起到重要的调控作用。Ferk 等<sup>[134]</sup>虽然在 PCOS 患者和正常人中没有检测到显著的(TAAAA)<sub>n</sub>重复数的差异,但 SHBG 基因(TAAAA)<sub>n</sub>的多态性显著影响血液 SHBG 水平,因此可以利用(TAAAA)<sub>n</sub>多态性来预测 SHBG 水平,从而诊断雄激素过多引起 PCOS。

## 11 VDR 基因

### 11.1 VDR 基因的克隆和结构

维生素 D 受体(Vitamin D 或 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor, VDR)属于类固醇激素/甲状腺受体超家族的成员。人的 VDR 基因位于 12q13~14, 包含 9 个外显子和 8 个内含子, 全长 43.5 kb, 编码维生素 D<sub>3</sub> 受体蛋白。与维生素 D<sub>3</sub> 结合后形成复合物可与靶基因上游启动子区域或调控区域上的特异 DNA 序列结合, 进而对靶基因的转录表达进行调控。人、牛、猪、大鼠、小鼠、狗和猕猴等动物的 VDR 基因 cDNA 已被分离和克隆, GenBank 登录号分别为 NM\_000376、XM\_613129、NM\_001097414、NC\_005106、NM\_009504、XM\_543714 和 XM\_001095385。氨基酸序列分析发现, 哺乳动物间氨基酸相似性很高, 都在 88%以上, 其中以人和猕猴的最高, 达到 98.4%。

### 11.2 VDR 基因多态性与人类性早熟的关系

目前报道的 VDR 基因多态性与 4 个 SNP 位点

有关, 即 VDR 基因存在 *Fok*、*Bsm*、*Apa* 和 *Taq*

限制性酶切多态性。Kitagawa 等<sup>[135]</sup>研究日本女孩的性发育时发现, 骨矿物密度(BMD)和 VDR 基因 *Apa* 位点的多态性存在显著相关, *Aa* 型女孩初潮时间显著早于 *aa* 型, BMD 与 *Aa* 型女孩显著相关并且与 *Aa* 型女孩体重指数(BMI)呈正相关。统计分析发现 VDR 基因型和初潮年龄的相关性大于 BMI, 说明 VDR 基因突变可提前初潮年龄并且增加 BMD 与初潮年龄的协同作用。Xu 等<sup>[136]</sup>对 390 位绝经前的中国妇女进行 *ER* 基因 *Pvu*、*Xba* 以及 VDR 基因 *Apa* 的 PCR-RFLP 分析, 结果发现 *ER* 和 VDR 基因突变单独存在时对中国妇女的初潮时间没有影响, 但 VDR 基因 *Apa* 位点的 *aa* 基因型和 *ER* 基因单倍型 *PX* 同时存在时, 月经初潮时间比不携带这样突变的对照组要提前 6 个月。

## 12 其他与性早熟有关的基因

Gracia 等<sup>[137]</sup>发现染色体异常威立氏酵母菌病(Williams)患儿中男性女性都可能出现性早熟症状, 这类患儿多数缺失染色体 7q11.2, 已发现 1 例性早熟患儿的 14 号染色体均来自其母亲, 2 例有 3 条 X 染色体, 女性患性早熟。这些发现表明患儿异常的染色体上某些基因可能与性早熟有关。

贾悦<sup>[138]</sup>在研究间质细胞肿瘤引起性早熟发病的分子机制时发现, 虽然基本明确 Leydig 细胞肿瘤因为分泌过多的睾酮而导致性早熟表现, 但其分子发病机制不仅仅限于 *LHR* 基因激活性变异, 还发现 G 蛋白结合受体和 G 蛋白的 Gs- $\alpha$  亚单位的基因变异也引起 cAMP 信号通路的异常激活, 促进睾酮产生和细胞增殖, 最终导致性早熟。

Xin 等<sup>[139]</sup>发现胰岛素受体底物 1(Insulin receptor substrate 1, *IRS-1*)基因 972 位密码子精氨酸的突变和中国女孩子早熟存在显著相关, 在研究的 176 位性早熟女孩和 192 位正常女孩中, R972 等位基因的频率分别为 0.6%和 0.32%, 统计分析差异显著( $P=0.043$ )。Ibáñez 等<sup>[140]</sup>在阴毛提前生长的女孩 *IRS-1* 基因中检测到 G972R 突变。

Freitas 等<sup>[141]</sup>在研究神经肽 Y 受体 1(Neuropeptide Y receptor 1, *NPY-Y1R*)基因的多态性和人类特发性的中枢青春期紊乱关系时, 在一位 CPP 女患者

NPY-Y1R 基因 C 末端发现杂合子 K374T 突变, 该患者的母亲携带同样的基因突变, 但具有正常的青春期。

Roldan 等<sup>[142]</sup>对 69 位阴毛提前生长(63 位女孩和 6 位男孩)和 92 位健康儿童胰岛素样生长因子 1 受体(Insulin-like growth factor-1 receptor, *IGFIR*)基因多态性与性早熟及激素水平关系进行研究, 结果发现 *IGFIR* 基因的一个 SNP 位点(A1013G)与阴毛提前生长有关, 统计分析发现 G 等位基因频率在性早熟儿童中显著高于对照组, 而与胰岛素敏感度无关。性早熟患者体内 IGF- 浓度很高, 说明性早熟儿童临床观察到 IGF- 浓度升高与突变有关。

小异二聚体伴侣 (Small heterodimers partner, *SHP*)基因能在一些负责刺激睾丸激素分泌的基因和转录蛋白质上添加一种抑制因子, 并减少一种能够确保精子在恰当时机分化的维甲酸的分泌。Volle 等<sup>[143]</sup>发现, 与体内 *SHP* 基因完整无缺的小鼠相比, 缺少 *SHP* 基因的小鼠通常都会出现性早熟, 并且能够使雌鼠提前一周怀孕。

### 13 展望

性早熟的表型和成因多种多样, 其分子机制尚不十分清楚。某些基因调控的性早熟在两性上表现出不同的表型, 但肯定也存在某些基因调控的性早熟性状可以稳定地遗传。性早熟相关基因已引起科学家的广泛关注, 正在进行的相关研究可能会找出调控性早熟性状的主效基因或者与之紧密连锁的分子标记, 可为人类性早熟疾病的防治以及动物性早熟、高繁殖力品种的培育和有效利用提供强有力的理论支持。目前, 各国对基因知识产权的争夺异常激烈, 性早熟相关基因的研究将是当前值得注意的一个新的研究方向。

### 参考文献(References):

- [1] Kalantaridou SN, Chrousos GP. Clinical review 148: Monogenic disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(6): 2481–2494. [\[DOI\]](#)
- [2] 杜敏联. 青春期内分泌学. 北京: 人民卫生出版社, 2006, 158–197.
- [3] 郭正霞, 辛秀娟, 肖君华. 性早熟相关基因的研究进展. 国外医学儿科学分册, 2004, 31(6): 300–302.
- [4] Palmert MR, Hirschhorn JN. Genetic approaches to stature, pubertal timing and other complex traits. *Mol Genet Metab*, 2003, 80(1–2): 1–10. [\[DOI\]](#)
- [5] Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, Phillips KK, Trent JM, Weissman BE, Welch DR. KISS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88(23): 1731–1737. [\[DOI\]](#)
- [6] Tena-Sempere M. GPR54 and kisspeptin in reproduction. *Human Reproduction Update*, 2006, 12(5): 631–639. [\[DOI\]](#)
- [7] Roa J, Tena-Sempere M. KISS-1 system and reproduction: comparative aspects and roles in the control of female gonadotropic axis in mammals. *Gen Comp Endocrinol*, 2007, 539(1–3): 132–140. [\[DOI\]](#)
- [8] Lee DK, Nguyen T, O'Neill GP, Cheng R, Liu Y, Howard AD, Coulombe N, Tan CP, Tang-Nguyen AT, George SR, O'Dowd BF. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Lett*, 1999, 446(1): 103–107. [\[DOI\]](#)
- [9] Muir AI, Chamberlain L, Elshourbagy NA, Michalovich D, Moore DJ, Calamari A, Szekeres PG, Sarau HM, Chambers JK, Murdock P, Stepkowski K, Shabon U, Miller JE, Middleton SE, Darker JG, Larminie CG, Wilson S, Bergsma DJ, Emson P, Faull R, Philpott KL, Harrison DC. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. *J Biol Chem*, 2001, 276(31): 28969–28975. [\[DOI\]](#)
- [10] Funes S, Hedrick JA, Vassileva G, Markowitz L, Abbondanzo S, Golovko A, Yang S, Monsma FJ, Gustafson EL. The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 312(4): 1357–1363. [\[DOI\]](#)
- [11] Colledge WH. GPR54 and puberty. *Trends Endocrinol Metab*, 2004, 15(9): 448–453.
- [12] Kaiser UB, Kuohung W. KiSS-1 and GPR54 as new players in gonadotropin regulation and puberty. *Endocrine*, 2005, 26(3): 277–284. [\[DOI\]](#)
- [13] d'Anglemont de Tassigny X, Fagg LA, Dixon JP, Day K, Leitch HG, Hendrick AG, Zahn D, Franceschini I, Caraty A, Carlton MB, Aparicio SA, Colledge WH. Hypogonadotropic hypogonadism in mice lacking a functional Kiss1 gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(25): 10714–10719. [\[DOI\]](#)
- [14] Lapatto R, Pallais JC, Zhang D, Chan YM, Mahan A, Cerrato F, Le WW, Hoffman GE, Seminara SB. Kiss1-/- mice exhibit more variable hypogonadism than Gpr54-/- mice. *Endocrinology*, 2007, 148(10): 4927–4936. [\[DOI\]](#)
- [15] Irwig MS, Fraley GS, Smith JT, Acohido BV, Popa SM, Cunningham MJ, Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone

- neurons and regulation of KiSS-1 mRNA in the male rat. *Neuroendocrinology*, 2004, 80(4): 264–272. [\[DOI\]](#)
- [16] Navarro VM, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, Barreiro ML, Roa J, Sanchez-Criado JE, Aguilar E, Dieguez C, Pinilla L, Tena-Sempere M. Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KiSS-1 and its putative receptor, GPR54, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide. *Endocrinology*, 2004, 145(10): 4565–4574. [\[DOI\]](#)
- [17] Han SK, Gottsch ML, Lee KJ, Popa SM, Smith JT, Jakawich SK, Clifton DK, Steiner RA, Herbison AE. Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. *J Neurosci*, 2005, 25(49): 11349–11356. [\[DOI\]](#)
- [18] Messenger S, Chatzidaki EE, Ma D, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Thresher RR, Malinge I, Lomet D, Carlton MB, Colledge WH, Caraty A, Aparicio SA. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(5): 1761–1766. [\[DOI\]](#)
- [19] Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(6): 2129–2134. [\[DOI\]](#)
- [20] Smith JT, Cunningham MJ, Rissman EF, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology*, 2005, 146(9): 3686–3692. [\[DOI\]](#)
- [21] Kuohung W, Kaiser UB. GPR54 and KiSS-1: role in the regulation of puberty and reproduction. *Rev Endocr Metab Disord*, 2006, 7(4): 257–263. [\[DOI\]](#)
- [22] Plant TM. The role of KiSS-1 in the regulation of puberty in higher primates. *Eur J Endocrinol*, 2006, 155(S1): S11–S16. [\[DOI\]](#)
- [23] Pompolo S, Pereira A, Estrada KM, Clarke IJ. Colocalization of kisspeptin and gonadotropin-releasing hormone in the ovine brain. *Endocrinology*, 2006, 147(2): 804–810. [\[DOI\]](#)
- [24] Dungan HM, Gottsch ML, Zeng H, Gragerov A, Bergmann JE, Vassilatis DK, Clifton DK, Steiner RA. The role of kisspeptin-GPR54 signaling in the tonic regulation and surge release of gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone. *J Neurosci*, 2007, 27(44): 12088–12095. [\[DOI\]](#)
- [25] Revel FG, Ansel L, Klosen P, Saboureau M, Pevet P, Mikelsen JD, Simonneaux V. Kisspeptin: a key link to seasonal breeding. *Rev Endocr Metab Disord*, 2007, 8(1): 57–65. [\[DOI\]](#)
- [26] Shibata M, Friedman RL, Ramaswamy S, Plant TM. Evidence that down regulation of hypothalamic KiSS-1 expression is involved in the negative feedback action of testosterone to regulate luteinizing hormone secretion in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *J Neuroendocrinol*, 2007, 19(6): 432–438. [\[DOI\]](#)
- [27] Smith JT, Clarke IJ. Kisspeptin expression in the brain: catalyst for the initiation of puberty. *Rev Endocr Metab Disord*, 2007, 8(1): 1–9. [\[DOI\]](#)
- [28] Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Castellano JM, Roa J, Mayen A, Barreiro ML, Gaytan F, Aguilar E, Pinilla L, Dieguez C, Tena-Sempere M. Advanced vaginal opening and precocious activation of the reproductive axis by KiSS-1 peptide, the endogenous ligand of GPR54. *J Physiol*, 2004, 561(Pt 2): 379–386. [\[DOI\]](#)
- [29] Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*, 2006, 147(3): 1154–1158. [\[DOI\]](#)
- [30] Tena-Sempere M. The roles of kisspeptins and G protein-coupled receptor-54 in pubertal development. *Curr Opin Pediatr*, 2006, 18(4): 442–447. [\[DOI\]](#)
- [31] Matsui H, Takatsu Y, Kumano S, Matsumoto H, Ohtaki T. Peripheral administration of metastatin induces marked gonadotropin release and ovulation in the rat. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 320(2): 383–388. [\[DOI\]](#)
- [32] Thompson EL, Patterson M, Murphy KG, Smith KL, Dhillon WS, Todd JF, Ghatei MA, Bloom SR. Central and peripheral administration of kisspeptin-10 stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Neuroendocrinol*, 2004, 16(10): 850–858. [\[DOI\]](#)
- [33] Plant TM, Ramaswamy S, Di Pietro MJ. 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): 1007–1013. [\[DOI\]](#)
- [34] Greives TJ, Mason AO, Scotti MA, Levine J, Ketterson ED, Kriegsfeld LJ, Demas GE. Environmental control of kisspeptin: implications for seasonal reproduction. *Endocrinology*, 2007, 148(3): 1158–1166. [\[DOI\]](#)
- [35] Navarro VM, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, Tovar S, Roa J, Mayen A, Barreiro ML, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C, Pinilla L, Tena-Sempere M. Effects of KiSS-1 peptide, the natural ligand of GPR54, on folli-



- cle-stimulating hormone secretion in the rat. *Endocrinology*, 2005, 146(4): 1689–1697. [\[DOI\]](#)
- [36] Navarro VM, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, Tovar S, Roa J, Mayen A, Nogueiras R, Vazquez MJ, Barreiro ML, Magni P, Aguilar E, Dieguez C, Pinilla L, Tena-Sempere M. Characterization of the potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide, the natural ligand of GPR54. *Endocrinology*, 2005, 146(1): 156–163. [\[DOI\]](#)
- [37] Seminara SB. Mechanisms of disease: the first kiss—a crucial role for kisspeptin-1 and its receptor, G-protein-coupled receptor 54, in puberty and reproduction. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2006, 2(6): 328–334. [\[DOI\]](#)
- [38] Seminara SB. Metastin and its G protein-coupled receptor, GPR54: critical pathway modulating GnRH secretion. *Front Neuroendocrinol*, 2005, 26(3–4): 131–138. [\[DOI\]](#)
- [39] de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(19): 10972–10976. [\[DOI\]](#)
- [40] Smith JT, Clay CM, Caraty A, Clarke IJ. KiSS-1 messenger ribonucleic acid expression in the hypothalamus of the ewe is regulated by sex steroids and season. *Endocrinology*, 2007, 148(3): 1150–1157. [\[DOI\]](#)
- [41] Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK, Bo-Abbas Y, Kuohung W, Schwino KM, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Kaiser UB, Slaugenhaupt SA, Gusella JF, O'Rahilly S, Carlton MB, Crowley WF Jr, Aparicio SA, Colledge WH. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med*, 2003, 349(17): 1614–1627. [\[DOI\]](#)
- [42] Iovane A, Aumas C, de Roux N. New insights in the genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol*, 2004, 151(S3): U83–U88. [\[DOI\]](#)
- [43] Dhillon WS, Chaudhri OB, Patterson M, Thompson EL, Murphy KG, Badman MK, McGowan BM, Amber V, Patel S, Ghatei MA, Bloom SR. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(12): 6609–6615. [\[DOI\]](#)
- [44] Karges B, de Roux N. Molecular genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Endocr Dev*, 2005, 8: 67–80. [\[DOI\]](#)
- [45] Roth CL, Ojeda SR. Genes involved in the neuroendocrine control of normal puberty and abnormal puberty of central origin. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2005, 3(2): 67–76.
- [46] Pallais JC, Bo-Abbas Y, Pitteloud N, Crowley WF Jr, Seminara SB. Neuroendocrine, gonadal, placental, and obstetric phenotypes in patients with IHH and mutations in the G-protein coupled receptor, GPR54. *Mol Cell Endocrinol*, 2006, 254–255: 70–77.
- [47] Revel FG, Saboureaux M, Masson-Pevet M, Pevet P, Mikkelsen JD, Simonneaux V. Kisspeptin mediates the photoperiodic control of reproduction in hamsters. *Curr Biol*, 2006, 16(17): 1730–1735. [\[DOI\]](#)
- [48] Smith JT, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of the neuroendocrine reproductive axis by kisspeptin-GPR54 signaling. *Reproduction*, 2006, 131(4): 623–630. [\[DOI\]](#)
- [49] Smith JT, Popa SM, Clifton DK, Hoffman GE, Steiner RA. KiSS-1 neurons in the forebrain as central processors for generating the preovulatory luteinizing hormone surge. *J Neurosci*, 2006, 26(25): 6687–6694. [\[DOI\]](#)
- [50] Cerrato F, Seminara SB. Human genetics of GPR54. *Rev Endocr Metab Disord*, 2007, 8(1): 47–55. [\[DOI\]](#)
- [51] Dhillon WS, Murphy KG, Bloom SR. The neuroendocrine physiology of kisspeptin in the human. *Rev Endocr Metab Disord*, 2007, 8(1): 41–46. [\[DOI\]](#)
- [52] Navarro VM, Castellano JM, Garcia-Galiano D, Tena-Sempere M. Neuroendocrine factors in the initiation of puberty: the emergent role of kisspeptin. *Rev Endocr Metab Disord*, 2007, 8(1): 11–20. [\[DOI\]](#)
- [53] Roa J, Aguilar E, Dieguez C, Pinilla L, Tena-Sempere M. New frontiers in kisspeptin/GPR54 physiology as fundamental gatekeepers of reproductive function. *Front Neuroendocrinol*, 2008, 29(1): 48–69. [\[DOI\]](#)
- [54] Luan X, Zhou Y, Wang W, Yu H, Li P, Gan X, Wei D, Xiao J. Association study of the polymorphisms in the KiSS1 gene with central precocious puberty in Chinese girls. *Eur J Endocrinol*, 2007, 157(1): 113–118.
- [55] Luan X, Yu H, Wei X, Zhou Y, Wang W, Li P, Gan X, Wei D, Xiao J. GPR54 polymorphisms in Chinese girls with central precocious puberty. *Neuroendocrinology*, 2007, 86(2): 77–83.
- [56] Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, Xu S, Seminara SB, Mendonca BB, Kaiser UB, Latronico AC. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med*, 2008, 358(7): 709–715.
- [57] 朱虹. 黄体生成素受体基因的激活突变与青春期发育关系的研究进展. 国外医学遗传学分册, 2003, 26(2): 113–115.
- [58] Chan Wai-Yee. 促黄体激素受体突变导致的性器官发育异常. 北京大学学报(医学版), 2005, 37(1): 32–38.
- [59] Rosenthal IM, Refetoff S, Rich B, Barnes RB, Sunthorntheprarakul T, Parma J, Rosenfield RL. Response to

- change with gonadotropin-releasing hormone agonist in a mother and her two sons with a constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor-A clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(10): 3802–3806.[\[DOI\]](#)
- [60] Risma KA, Clay CM, Nett TM, Wagner T, Yun J, Nilson JH. Targeted overexpression of luteinizing hormone in transgenic mice leads to infertility, polycystic ovaries and ovarian tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(5): 1322–1326.[\[DOI\]](#)
- [61] Latronico AC, Shinozaki H, Guerra GJ, Pereira MA, Lemos Marini SH, Baptista MT, Arnhold IJ, Fanelli F, Mendonca BB, Segaloff DL. Gonadotropin-independent precocious puberty due to luteinizing hormone receptor mutations in Brazilian boys: a novel constitutively activating mutation in the first transmembrane helix. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(12): 4799–4805.[\[DOI\]](#)
- [62] Groml J, Partsch C, Simobi M, Nordhoff V, Sippell WG, Nieschlag E, Saxena BB. A mutation in the first transmembrane domain of the lutropin receptor causes male precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(2): 476–480.[\[DOI\]](#)
- [63] Shinagawa T, Katsumata N, Sato N, Horikawa R, Tanaka A, Tanaka T. Japanese familial patients with male-limited precocious puberty. *Endocr J*, 2000, 47(6): 777–782.[\[DOI\]](#)
- [64] Ignacak M, Starzyk J, Dziatkowiak H, Trzeciak WH. Study of the family of a patient with male-limited precocious puberty (MPP) due to T1193C transition in exon 11 of LH receptor gene. *J Endocrinol Invest*, 2002, 25(3): 259–263.
- [65] Latronico AC, Abell AN, Arnhold IJ, Liu X, Lins TS, Brito VN, Billerbeck AE, Segaloff DL, Mendonca BB. A unique constitutively activating mutation in third transmembrane helix of luteinizing hormone receptor causes sporadic male gonadotropin-independent precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(7): 2435–2440.[\[DOI\]](#)
- [66] Laue L, Chan WY, Hsueh AJ, Kudo M, Hsu SY, Wu SM. Genetic heterogeneity of activating mutations of the luteinizing hormone receptor gene in familial male-limited precocious puberty. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(6): 1906–1910.[\[DOI\]](#)
- [67] Jeha GS, Lowenthal ED, Chan WY, Wu SM, Karaviti LP. Variable presentation of precocious puberty associated with the D564G mutation of the *LHCGR* gene in children with testotoxicosis. *J Pediatr*, 2006, 149(2): 271–274.[\[DOI\]](#)
- [68] Ascoli M, Fanelli F, Segaloff DL. The lutropin/ choriogonadotropin receptor, a 2002 perspective. *Endocr Rev*, 2002, 23(2): 141–174.[\[DOI\]](#)
- [69] Latronico AC, Anasti J, Arnhold IJ, Mendonça BB, Domenice S, Albano MC, Zachman K, Wajchenberg BL, Tsigos C. A novel mutation of the luteinizing hormone receptor gene causing male gonadotropin-independent precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(8): 2490–2494.[\[DOI\]](#)
- [70] Kosugi S, Van Dop C, Geffner ME, Rabl W, Carel JC, Chaussain JL, Mori T, Merendino JJ Jr, Shenker A. Characterization of heterogeneous mutations causing constitutive activation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. *Hum Mol Genet*, 1995, 4(2): 183–188.[\[DOI\]](#)
- [71] Laue L, Wu SM, Kudo M, Hsueh AJ, Cutler GB Jr, Jelly DH, Diamond FB, Chan WY. Heterogeneity of activating mutations of the human luteinizing hormone receptor in male-limited precocious puberty. *Biochem Mol Med*, 1996, 58(2): 192–198.[\[DOI\]](#)
- [72] Teles M, Brito VN, Arnhold IJ, Mendonca BB, Latronico AC. Preclinical diagnosis of testotoxicosis in a boy with an activating mutation of the luteinizing hormone receptor. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006, 19(4): 541–544.
- [73] Wu SM, Leschek EW, Brain C, Chan WY. A novel luteinizing hormone receptor mutation in a patient with familial male-limited precocious puberty: effect of the size of a critical amino acid on receptor activity. *Mol Genet Metab*, 1999, 66(1): 68–73.[\[DOI\]](#)
- [74] Richter-Unruh A, Wessels HT, Menken U, Bergmann M, Schmittmann-Oeters K, Schaper J, Tappeser S, Hauffa BP. Male LH-independent sexual precocity in a 3.5-year-old boy caused by a somatic activating mutation of the LH receptor in a Leydig cell tumor. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(3): 1052–1056.[\[DOI\]](#)
- [75] Meehan TP, Narayan P. Constitutively active luteinizing hormone receptors: consequences of in vivo expression. *Mol Cell Endocrinol*, 2007, 260–262: 294–300.
- [76] Kremer H, Martens JW, van Reen M, Verhoef-Post M, Wit JM, Otten BJ, Drop SL, Delemarre-van de Waal HA, Pombo-Arias M, De Luca F, Potau N, Buckler JM, Jansen M, Parks JS, Latif HA, Moll GW, Epping W, Saggese G, Mariman EC, Themmen AP, Brunner HG. A limited repertoire of mutations of the luteinizing hormone (LH) receptor gene in familial and sporadic patients with male LH-independent precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(3): 1136–1140.[\[DOI\]](#)
- [77] Huhtaniemi I. The Parkes lecture. Mutations of gonadotrophin and gonadotrophin receptor genes: what do they teach us about reproductive physiology? *J Reprod Fertil*,

- 2000, 119(2): 173–186. [\[DOI\]](#)
- [78] Batista MC, Kohek MB, Frazzatto ES, Fragoso MC, Mendonca BB, Latronico AC. Mutation analysis of the follicle-stimulating hormone receptor gene in girls with gonadotropin-independent precocious puberty resulting from autonomous cystic ovaries. *Fertil Steril*, 2000, 73(2): 280–283. [\[DOI\]](#)
- [79] Gromoll J, Simoni M, Nordhoff V, Behre HM, De Geyter C, Nieschlag E. Functional and clinical consequences of mutations in the FSH receptor. *Mol Cell Endocrinol*, 1996, 125(1–2): 177–182. [\[DOI\]](#)
- [80] Keshava C, McCanlies EC, Weston A. CYP3A4 polymorphisms-potential risk factors for breast and prostate cancer: a huge review. *Am J of Epidem*, 2004, 160(9): 825–841. [\[DOI\]](#)
- [81] Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med*, 2002, 136(4): 320–334.
- [82] Regina W, Zuzana P, Regina B, Renata M, Margita L. Mutational analysis of CYP21 gene in Slovak patients with 21-hydroxylase deficiency and comparison with other European populations. *Biologia*, 2004, 59(6): 795–802.
- [83] Krone N, Riepe FG, Grötzinger J, Partsch CJ, Sippell WG. Functional characterization of two novel point mutations in the CYP21 gene causing simple virilizing forms of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(1): 445–454. [\[DOI\]](#)
- [84] Robins T, Bellanne-Chantelot C, Barbaro M, Cabrol S, Wedell A, Lajic S. Characterization of novel missense mutations in CYP21 causing congenital adrenal hyperplasia. *J Mol Med*, 2007, 85(3): 247–255. [\[DOI\]](#)
- [85] Nayak S, Lee PA, Witchel SF. Variants of the type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene in children with premature pubic hair and hyperandrogenic adolescents. *Mol Genet Metab*, 1998, 64(3): 184–192. [\[DOI\]](#)
- [86] Weintrob N, Brautbar C, Pertzalan A, Josefsberg Z, Dickerman Z, Kauschansky A, Lilos P, Peled D, Phillip M, Israel S. Genotype-phenotype associations in non-classical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol*, 2000, 143(3): 397–403. [\[DOI\]](#)
- [87] 廖相云, 张雅芬, 顾学范. 21-羟化酶缺乏症患者 CYP21 基因点突变研究. *中华儿科杂志*, 2003, 41(9): 670–674.
- [88] Dolzan V, Sólyom J, Fekete G, Kovács J, Rakosnikova V, Votava F, Lebl J, Pribilincova Z, Baumgartner-Parzer SM, Riedl S, Waldhauser F, Frisch H, Stopar-Obreza M, Krzisnik C, Battelino T. Mutational spectrum of steroid 21-hydroxylase and the genotype-phenotype association in Middle European patients with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*, 2005, 153(1): 99–106. [\[DOI\]](#)
- [89] Potau N, Riqué S, Eduardo I, Marcos V, Ibañez L. Molecular defects of the CYP21 gene in Spanish girls with isolated precocious pubarche. *Eur J Endocrinol*, 2002, 147(4): 485–488. [\[DOI\]](#)
- [90] Zhu YS, Cordero JJ, Can S, Cai LQ, You X, Herrera C, DeFillo-Ricart M, Shackleton C, Imperato-McGinley J. Mutations in CYP11B1 gene: phenotype-genotype correlations. *Am J Med Genet A*, 2003, 122(3): 193–200. [\[DOI\]](#)
- [91] Kuribayashi I, Massa G, van den Tooren-de Groot HK, Oostdijk W, Wit JM, Shizuta Y. A novel nonsense mutation in the CYP11B1 gene from a subject with the steroid 11 beta-hydroxylase form of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Res*, 2003, 29(4): 377–381. [\[DOI\]](#)
- [92] Krone N, Grischuk Y, Müller M, Volk RE, Grötzinger J, Holterhus PM, Sippell WG, Riepe FG. Analyzing the functional and structural consequences of two point mutations (P94L and A368D) in the CYP11B1 gene causing congenital adrenal hyperplasia resulting from 11-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(7): 2682–2688. [\[DOI\]](#)
- [93] Peters CJ, Nugent T, Perry LA, Davies K, Morel Y, Drake WM, Savage MO, Johnston LB. Cosegregation of a novel homozygous CYP11B1 mutation with the phenotype of non-classical congenital adrenal hyperplasia in a consanguineous family. *Horm Res*, 2007, 67(4): 189–193. [\[DOI\]](#)
- [94] Rebbeck TR, Jaffe JM, Walker AH, Wein AJ, Malkowicz SB. Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90(16): 1225–1229. [\[DOI\]](#)
- [95] Lai J, Vesprini D, Chu W, Jernström H, Narod SA. CYP gene polymorphisms and early menarche. *Mol Genet Metab*, 2001, 74(4): 449–457. [\[DOI\]](#)
- [96] Kadlubar FF, Berkowitz GS, Delongchamp RR, Wang C, Green BL, Tang G, Lamba J, Schuetz E, Wolff MS. The CYP3A4\*1B variant is related to the onset of puberty, a known risk factor for the development of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003, 12(4): 327–331.
- [97] Amirimani B, Ning B, Deitz AC, Weber BL, Kadlubar FF, Rebbeck TR. Increased transcriptional activity of the CYP3A4\*1B promoter variant. *Environ Mol Mutagen*, 2003, 42(4): 299–305. [\[DOI\]](#)
- [98] Xin X, Luan X, Xiao J, Wei D, Wang J, Lu D, Yang S. Association study of four activity SNPs of CYP3A4 with the precocious puberty in Chinese girls. *Neurosci Lett*, 2005, 381(3): 284–288. [\[DOI\]](#)
- [99] Herynk MH, Fuqua SA. Estrogen receptor mutations in



- human disease. *Endocr Rev*, 2004, 25(6): 869–898. [\[DOI\]](#)
- [100] Fox CS, Yang Q, Cupples LA, Guo CY, Atwood LD, Murabito JM, Levy D, Mendelsohn ME, Housman DE, Shearman AM. Sex-specific association between estrogen receptor- $\alpha$  gene variation and measures of adiposity the framinghamheart study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(11): 6257–6262. [\[DOI\]](#)
- [101] 赵晖. 雌激素受体 $\alpha$ 基因多态性的研究进展. 国外医学计划生育/生殖健康分册, 2007, 26(2): 89–92.
- [102] 徐子清. 猪和其他动物 ESR 基因的研究进展. 湖北畜牧兽医, 1997, (1): 27–29.
- [103] 黄宪章. 雌激素受体基因多态性的研究进展. 国外医学临床生物化学与检验学分册, 2000, 21(5): 254–255.
- [104] Eddy EM, Washburn TF, Bunch DO, Goulding EH, Gladen BC, Lubahn DB, Korach KS. Targeted disruption of the estrogen receptor gene in male mice causes alteration of spermatogenesis and infertility. *Endocrinology*, 1996, 137(11): 4796–4805. [\[DOI\]](#)
- [105] Ogawa S, Lubahn DB, Korach KS, Pfaff DW. Behavioral effects of estrogen receptor gene disruption in male mice. *Neurobiology*, 1997, 94(4): 1476–1481.
- [106] Ogawa S, Eng V, Taylor J, Lubahn DB, Kprach KS, Pfaff DW. Roles of estrogen receptor- $\alpha$  gene expression in reproduction-related behaviors in female mice. *Endocrinology*, 1998, 139(12): 5070–5081. [\[DOI\]](#)
- [107] 毕晓丹, 储明星, 金海国, 方丽, 叶素成. 小尾寒羊高繁殖力候选基因 ESR 的研究. 遗传学报, 2005, 32(10): 1060–1065.
- [108] 李冰, 刘丽, 付欣, 周问渠, 邹东霆, 赵小媛, 蔡艳娜, 涂洪彬, 刘启才, 陈耀勇. 女孩性早熟患者中检出一种新的雌激素受体基因突变. 遗传学报, 2005, 32(10): 1011–1017.
- [109] Paltsoh CJ, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effect of exogenous oestrogens. *Hum Reprod Update*, 2001, 7(3): 292–302. [\[DOI\]](#)
- [110] Ojeda SR, Ma YJ, Rage F. The transforming growth factor alpha gene family is involved in the neuroendocrine control of mammalian puberty. *Mol Psychiatry*, 1997, 2(5): 355–358. [\[DOI\]](#)
- [111] Ma YJ, Ojeda SR. Neuroendocrine control of female puberty: glial and neuronal interactions. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 1997, 2(1): 19–22.
- [112] Ma YJ, Costa ME, Ojeda SR. Developmental expression of the genes encoding transforming growth factor alpha and its receptor in the hypothalamus of female rhesus macaques. *Neuroendocrinology*, 1994, 60(4): 346–359. [\[DOI\]](#)
- [113] Ma YJ, Dissen GA, Merlino G, Coquelin A, Ojeda SR. Over-expression of a human transforming growth factor alpha (TGFA) transgene reveals a dual antagonistic role of TGFA in female sexual development. *Endocrinology*, 1994, 135(4): 1392–1400. [\[DOI\]](#)
- [114] Rage F, Hill DF, Sena-Esteves M, Breakefield XO, Coffey RJ, Costa ME, McCann SM, Ojeda SR. Targeting transforming growth factor alpha expression to discrete loci of the neuroendocrine brain induces female sexual precocity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(6): 2735–2740. [\[DOI\]](#)
- [115] Junier MP, Ma YJ, Costa ME, Hoffman G, Hill DF, Ojeda SR. Transforming growth factor alpha contributes to the mechanism by which hypothalamic injury induces precocious puberty. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88(21): 9743–9747. [\[DOI\]](#)
- [116] 张利军, 王根林. IGFs 和 EGF 对卵泡发育的调控. 生殖与避孕, 2004, 24(2): 108–112.
- [117] Bachelot A, Monget P, Imbert-Bolloré P, Coshigano K, Kopchick JJ, Kelly PA, Binart N. Growth hormone is required for ovarian follicular growth. *Endocrinology*, 2002, 143(10): 4104–4112. [\[DOI\]](#)
- [118] Rivera GM, Fortune JE. Proteolysis of insulin-like growth factor binding proteins -4 and -5 in bovine follicular fluid: implications for ovarian follicular selection and dominance. *Endocrinology*, 2003, 144(7): 2977–2987. [\[DOI\]](#)
- [119] Baker J, Hardy MP, Zhou J, Bondy C, Lupu F, Bellvé AR, Efstratiadis A. Effects of an *Igf1* gene null mutation on mouse reproduction. *Mol Endocrinol*, 1996, 10(7): 903–918. [\[DOI\]](#)
- [120] 王旭, 李海浪. GH/IGF-1 促生长轴与特发性中枢性性早熟的治疗. 东南大学学报(医学版), 2006, 25(2): 125–129.
- [121] 甘西伦, 陈跃, 陈伯勋, 范旗, 张莉. IGF-1, IGFBP3, E2 在女孩性早熟诊断及治疗中的意义. 放射免疫学杂志, 2004, 17(5): 372–372.
- [122] Zhao J, Xiong DH, Guo Y, Yang TL, Recker RR, Deng HW. Polymorphism in the insulin-like growth factor 1 gene is associated with age at menarche in caucasian females. *Hum Reprod*, 2007, 22(6): 1789–1794. [\[DOI\]](#)
- [123] Lumbroso S, Paris F, Sultan C. McCune-Albright syndrome: molecular genetics. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2002, 15(S3): 875–882.
- [124] Román R, Johnson MC, Codner E, Cattani A, García H, Mericq V, Boric A, Muñoz M, Schneider R, Cassorla F.

- Clinical and molecular study of Chilean patients with McCune-Albright syndrome. *Rev Med Chil*, 2001, 129(12): 1365–1372.
- [125] Rey RA, Venara M, Coutant R, Trabut JB, Rouleau S, Lahlou N, Sultan C, Limal JM, Picard JY, Lumbroso S. Unexpected mosaicism of R201H-GNAS1 mutant-bearing cells in the testes underlie macro-orchidism without sexual precocity in McCune-Albright syndrome. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(24): 3538–3543. [\[DOI\]](#)
- [126] Arrigo T, Pirazzoli P, De Sanctis L, Leone O, Wasniewska M, Messina MF, De Luca F. McCune-Albright syndrome in a boy may present with a monolateral macroorchidism as an early and isolated clinical manifestation. *Horm Res*, 2006, 65(3): 114–119. [\[DOI\]](#)
- [127] de Sanctis C, Lala R, Matarazzo P, Andreo M, de Sanctis L. Pubertal development in patients with McCune-Albright syndrome or pseudohypoparathyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2003, 16(S2): 293–296.
- [128] Román R, Johnson MC, Codner E, Boric MA, áVila A, Cassorla F. Activating *GNAS1* gene mutations in patients with premature thelarche. *J Pediatr*, 2004, 145(2): 218–222. [\[DOI\]](#)
- [129] Pang S, Wang W, Rich B, David R, Chang YT, Carburnar G, Myers SE, Howie AF, Smillie KJ, Mason JI. A novel nonstop mutation in the stop codon and a novel missense mutation in the type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase (3beta-HSD) gene causing, respectively, nonclassic and classic 3beta-HSD deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(6): 2556–2563. [\[DOI\]](#)
- [130] Marui S, Castro M, Latronico AC, Elias LL, Arnhold IJ, Moreira AC, Mendonca BB. Mutations in the type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase (*HSD3B2*) gene can cause premature pubarche in girls. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000, 52(1): 67–75. [\[DOI\]](#)
- [131] Mermejo LM, Elias LL, Marui S, Moreira AC, Mendonca BB, de Castro M. Refining hormonal diagnosis of type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in patients with premature pubarche and hirsutism based on *HSD3B2* genotyping. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(3): 1287–1293. [\[DOI\]](#)
- [132] Xita N, Tsatsoulis A, Chatzikyriakidou A, Georgiou I. Association of the (TAAAA)n repeat polymorphism in the sex hormone-binding globulin (SHBG) gene with polycystic ovary syndrome and relation to SHBG serum levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(12): 5976–5980. [\[DOI\]](#)
- [133] Xita N, Tsatsoulis A, Stavrou I, Georgiou I. Association of *SHBG* gene polymorphism with menarche. *Mol Hum Reprod*, 2005, 11(6): 459–462. [\[DOI\]](#)
- [134] Ferk P, Teran N, Gersak K. The (TAAAA)n microsatellite polymorphism in the *SHBG* gene influences serum SHBG levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 2007, 22(4): 1031–1036. [\[DOI\]](#)
- [135] Kitagawa I, Kitagawa Y, Kawase Y, Nagaya T, Tokudome S. Advanced onset of menarche and higher bone mineral density depending on vitamin D receptor gene polymorphism. *Eur J Endocrinol*, 1998, 139(5): 522–527. [\[DOI\]](#)
- [136] Xu H, Long JR, Li MX, Deng HW. Interaction effects between estrogen receptor alpha and vitamin D receptor genes on age at menarche in Chinese women. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26(7): 860–864. [\[DOI\]](#)
- [137] Gracia CR, Driscoll DA. Molecular basis of pubertal abnormalities. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2003, 30(2): 261–277. [\[DOI\]](#)
- [138] 贾悦. 间质细胞肿瘤引起性早熟发病的分子机制. 国外医学计划生育分册, 2005, 24(1): 18–20.
- [139] Xin X, Xiao J, Luan X, Zhou Y, Lu D, Wei D, Yang S. Association study of six activity SNPs in adrenal steroid hormone metabolism and IBM related genes with precocious puberty in Chinese girls. *Neuro Endocrinol Lett*, 2006, 27(1–2): 219–224.
- [140] Ibáñez L, Marcos MV, Potau N, White C, Aston CE, Witchel SF. Increased frequency of the G972R variant of the insulin receptor substrate-1 (*irs-1*) gene among girls with a history of precocious pubarche. *Fertil Steril*, 2002, 78(6): 1288–1293. [\[DOI\]](#)
- [141] Freitas KC, Ryan G, Brito VN, Tao YX, Costa EM, Mendonca BB, Segaloff D, Latronico AC. Molecular analysis of the neuropeptide Y1 receptor gene in human idiopathic gonadotropin-dependent precocious puberty and isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*, 2007, 87(3): 627–634. [\[DOI\]](#)
- [142] Roldan MB, White C, Witchel SF. Association of the GAA1013 GAG polymorphism of the insulin-like growth factor-1 receptor (*IGFIR*) gene with premature pubarche. *Fertil Steril*, 2007, 88(2): 410–417. [\[DOI\]](#)
- [143] Volle DH, Duggavathi R, Magnier BC, Houten SM, Cummins CL, Lobaccaro JM, Verhoeven G, Schoonjans K, Auwerx J. The small heterodimer partner is a gonadal gatekeeper of sexual maturation in male mice. *Genes Dev*, 2007, 21(3): 303–315. [\[DOI\]](#)