

What triggers puberty?

是什么引发了青春期?

苏彦捷*, 姜玮丽, 魏祺, 尚思源

北京大学心理与认知科学学院, 行为与心理健康北京市重点实验室, 北京 100871

* 联系人, E-mail: yjsu@pku.edu.cn

2016-02-23 收稿, 2016-06-27 修回, 2016-06-27 接受, 2017-01-16 网络版发表

国家自然科学基金(31371040, 31571134)资助

摘要 *Science*创刊125周年之际公布的125个最具挑战性的科学问题中,“是什么引发了青春期?”是一个涉及演化、遗传、发育发展等众多领域的复杂问题. 目前已有的研究主要集中在下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamus-pituitary-gonadal, HPG)激活状态的变化. 一些内分泌因子(神经激素和神经递质),特别是下丘脑弓状核神经元分泌的kisspeptin可能是这个神奇生物钟的第一块多米诺骨牌之一,它可以引发下丘脑分泌促性腺激素释放激素(GnRH),促使腺垂体脉冲式释放促性腺激素卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH),刺激性腺释放性激素,导致个体第二性征发育,生殖器官成熟. 与此同时,大量研究结果已经说明,生活环境的资源供给以及个体营养状况等也会影响青春期启动的时间,青春期发育异常的人类和动物数据也暗示存在一些决定青春期起始的遗传因素. 但是对青春期引发机制的整合理解尚需更多研究,如脑发育导致的自上而下的调控,各种神经激素和神经递质的协同以及社会心理因素如何接入HPG轴环路等. 对引发青春期机制的揭示不仅有助于理解个体成熟的精密过程,为预防和治疗发育异常提供指导,还可以以此推演,深化对物种延续适应机理的探索.

关键词 青春期, 下丘脑-垂体-性腺轴(HPG), 促性腺激素释放激素(GnRH), kisspeptin 及其受体

青春期(puberty),源自拉丁文*pubertas*,意味着成年. 在个体的毕生发展历程中,青春期是从童年期向成年期转变的过渡时期,是发育的第二个快速发展阶段,基本的变化是第二性征的出现^[1]. 处于青春期的个体,会经历生理和心理上的剧烈变化,其中最重要的是经历性器官的发育成熟,开始具有生育能力的这一转变^[2].

青春期并不是人类所独有的,在很多物种中也存在着类似的发展阶段(生殖系统的成熟时期),比如啮齿类动物、羊、黑鲈、灵长类等^[3~6]. 当然,不同物种的发育速率存在一定的差异,如相比于啮齿类和灵长类,羊在出生时生殖系统的成熟度较高,较快进入青春期;而啮齿类和羊的成熟速率都比灵长类和人类更快,因此进入青春期也更早^[4,5]. 在很多物种中,雌性个体青春期的开始时间通常要早于雄性^[5].

人类也是如此,女性一般要比男性早1~2年进入青春期,性早熟现象也更多地出现在女性中^[1,7]. 更为重要的是,无处不在的个体差异也出现在青春期的开始时间上. 导致个体差异的因素包括种族遗传、生存环境、营养供给、激素水平等. 例如,营养水平越高,个体进入青春期的时间越早^[8,9].

作为从生殖前期向生殖期的过渡,青春期的发生使得蛰伏已久的生长发育再次爆发,伴随着生殖器官的发育成熟,个体的激素水平开始了激烈地振荡,其心智能力也相应地产生了显著改变;毫无疑问,这一阶段在个体的发展历程中是重要而特殊的. 然而,我们对这一在众多物种中普遍存在的现象的发生机制却知之甚少, *Science*于其创刊125周年之际将“是什么引发了青春期”列为了最具挑战性的125个科学前沿问题之一,引起了大量研究人员对这一课

引用格式: 苏彦捷, 姜玮丽, 魏祺, 等. 是什么引发了青春期? 科学通报, 2017, 62: 749–758

Su Y J, Jiang W L, Wei Q, et al. What triggers puberty? (in Chinese). Chin Sci Bull, 2017, 62: 749–758, doi: 10.1360/N972016-00258

题的思索.青春期的发生与哪些因素有关呢?通过综述现有的研究成果,我们将分别从种系发生和个体发展的角度对青春期的引发机制展开探讨:从种系发生的角度来说,青春期的出现与生存压力有关;从个体发生的角度来说,青春期的出现与生理变化相连;同时,遗传与环境都可能影响其中的时间进程;而那些青春期发展异常的个体也可以来佐证和说明青春期启动的可能机制.

1 K选择与个体发展历程中青春期的出现

青春期本质上是个体从前繁衍期向繁衍期的转变.在这一时期,个体为了使自己的生殖能力占有优势,会重新分配自身的能量和资源,提高体能和社会技能,以获取和实现生殖潜能.

根据生活史理论(life history theory),个体的资源分配主要围绕着维持生存和促进繁衍两大主题^[10].不同物种有着不同的选择压力,在生存和繁衍之间进行资源分配的比例往往存在一定的差别.Fabian和Flatt^[11]注意到这一现象,并提出r选择(r-selection)和K选择(K-selection)的理论模型对此进行解释.

r选择模式下的物种更多地表现出较高的繁衍率,较快的成熟速度,但亲代对子代的投资和抚育往往较少.而K选择模式下的物种繁衍率相对较低,成熟速度也较慢,但亲代对子代往往有较多的资源投入^[11].当然,r选择和K选择并不是二分的,它们更像一个连续体的两端,一些物种偏向这端,一些物种偏向另一端.

相比于其他物种,人类的繁衍模式更趋近于K选择,具有漫长的生长和繁衍准备期,投入很多精力抚育下一代,后代的存活率较高.这种K选择的生存策略与人类个体的身体发育模式相对应:儿童期较长,青春期发育加速,成年期推后.一方面,人类的青春期会呈现爆发式增长.这种生长模式出现在约50万年前,在人类的进化进程中出现得较晚,而在这一阶段,与身体的发育相比,大脑容量的发展更为迅速.于是有研究者认为,青春期的爆发式增长源自生活史的权衡,即为了保护大脑的发育,将资源优先投入到大脑的发育中,而对身体发育的资源投入则延迟到大脑发育完成之后^[12].这也是一个相对受认同的解释.另一方面,人类繁衍后代的时间相对较晚,人类的祖先可能在18~20岁才完全发育成熟,具备生殖能力.从演化的角度来说,性晚熟的发育模式是自然

选择,尤其是性选择的结果.一般来说,自然选择偏向于较短的发育期,这样个体会尽早地到达性成熟.但在能得到较多生存利益的情况下,物种会冒着增加死亡和繁殖失败的风险,延长儿童期或生育准备期.这种较晚的性成熟,有助于个体的身体、行为能力、认知能力等的发育,以使人类更强壮、掌握更多的技能,以促进成年期生存和繁衍的成功.

总的来看,r模式和K模式都可以看作是物种对所处生态环境的一种适应,从演化意义上来说,这种适应直接服务于物种繁育后代的收益最大化.所以,人类青春期的出现及其性晚熟、爆发式增长的特点,亦是为了最大化地保证生存和繁衍.

2 下丘脑-垂体-性腺系统与青春期的启动

从个体的发展过程来看,青春期的开始是由一系列复杂的神经内分泌变化导致的.其中,最直接的启动来自于下丘脑-垂体-性腺系统(hypothalamus-pituitary-gonadal, HPG),或者说,青春期是下丘脑-垂体-性腺系统发生历程中的一个发育阶段.

早在胚胎期,HPG轴就已形成,出生后2~3年成熟.下丘脑神经内分泌神经元所分泌的促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH),通过垂体门脉系统作用于垂体前叶(腺垂体)的GnRH受体,促使腺垂体合成并释放卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH),而这两种激素都可以刺激性腺释放性激素.同时,所释放的激素量对腺垂体和下丘脑还存在负反馈的调节作用,调控HPG轴的活动^[13].在不同的生长时期,机体内的性激素水平不同,系统对外周激素的敏感性也不同,HPG轴便会呈现不同的活动状态.

在青春期启动之前,下丘脑对性激素极为敏感.早在胎儿期,下丘脑-垂体-性腺系统就已经发生分化并发挥作用.但到了儿童期,由于外周血中少量的性激素对下丘脑存在负反馈抑制,使得HPG轴始终处于抑制或静止状态^[14].直到青春期,HPG轴才再次“苏醒”:由于中枢神经系统和成熟的下丘脑之间产生相互作用,加之肾上腺皮质分泌激素的影响,下丘脑对性激素的敏感性开始降低,HPG轴从抑制转入兴奋,逐渐活跃起来,各级活动依次加强,导致性腺的发育和生殖机能的成熟^[15].也就是说,HPG轴会经历一个先被激活后被抑制再被激活的过程.正是HPG

轴的这种再激活, 引发了人类的青春期。

在青春期启动的过程中, GnRH和促性腺激素脉冲式分泌的脱抑制或再激活是一个非常重要的因素^[16]。下丘脑弓状核神经元所分泌一种肽——kisspeptin, 会刺激GnRH的分泌, 而GnRH又促进了垂体前叶释放FSH和LH。随着GnRH脉冲式分泌的增加, 腺垂体在夜间的LH和FSH脉冲式分泌频率和幅度也不断增加。也就是说, 青春期被“激活”了。促性腺激素对女性可促进其卵巢发育, 使之大量分泌雌激素、孕激素; 对男性则刺激睾丸的生精上皮发育, 并促进间质细胞分泌睾酮。性激素进入血液循环后, 作用于相应的靶器官, 引发生长突增, 促进性器官、第二性征的相继发育, 青春期发育就此迅速推进。

3 神经内分泌因子对GnRH的调控与青春期的启动

除了HPG轴上的GnRH神经元、腺垂体、性腺等直接参与青春期启动的执行, 最近的一些研究发现^[17], 一些参与生殖调控和机体代谢的神经内分泌因子, 可以通过兴奋性和抑制性的双重作用, 在上游协同调控GnRH神经元激素的释放过程, 影响青春期的出现。

研究表明, 对青春期启动的调控由一个复杂的生理神经网络控制执行, 这一调节网络大体上可被分为四层, 其中最高水平的调控是对抑制物的抑制, 主要通过抑制青春期有关的抑制性神经因子发挥作用, 它的表达在儿童期较低, 青春期后开始升高; 第二层由一些抑制物构成, 其调控在次中枢水平发挥作用, 抑制位于第三层的“青春期诱发因子”早熟激活。在这些上游调节因子的层级作用下, 位于下游的内分泌调控因子(包括kisspeptin/GPR54、瘦素、谷氨酸、神经肽Y、内源性阿片肽和 γ -氨基丁酸等)将直接对GnRH的分泌产生影响, 使青春期阶段GnRH的抑制性因子表达降低, 促进因子的表达升高^[17]。

已有大量研究证实, kisspeptin及其受体G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor 54, GPR54)系统对于青春期的引发产生了重要作用^[18]。kisspeptin(也被称为metastin)是一种下丘脑弓状核神经元所分泌的肽类激素, 它由KISS-1基因编码合成^[19], 是GnRH功能的主要“门控者”。kisspeptin能够刺激下丘脑释放GnRH到下丘脑-垂体门静脉循环, 从而促进垂体前叶释放促性腺激素^[20]; 研究发现, 切除青春期猴子的

的卵巢可能会消除这种由kisspeptin引发GnRH释放的作用^[21]。除直接作用外, kisspeptin还可通过与其天然受体GPR54(又被称为AXOR12和hOT7T175)的结合, 协同发挥作用。GPR54由KISS 1R基因编码, 在大脑、垂体、胎盘和GnRH神经元上表达^[22]。Rhie等人^[23]对韩国患有先天性性早熟(congenital precocious puberty, CPP)少女的GPR54序列变异的研究发现, 3个不同的单核苷酸多态性会以不同的比例出现在CPP群体中。这些发现提示, kisspeptin/GPR54系统对HPG轴的重要作用, 它可能是作为青春期发育启动的分子阀门, 影响了青春期的起始和两性繁殖能力的维持^[24]。这一发现是青春期生殖生理学上的重大突破。

一些其他参与机体新陈代谢的激素也会对生殖的调控发挥重要作用, 其中最突出的是瘦素。瘦素(Leptin)被认为是下丘脑-垂体-性腺轴中非常重要的代谢调控因子^[25]。瘦素是白色脂肪细胞合成并分泌的一种蛋白型激素, 可调控个体的进食行为与能量平衡, 反映机体的代谢情况^[26]。研究发现, 血清中瘦素浓度较高的肥胖个体, 其青春期的来临时间往往会提前^[27], 且青春期发生后女性的血液瘦素水平要高于未开始青春期的个体^[28]。有研究者认为, 瘦素可能是在脂肪贮存与生殖系统相互关联的过程中发挥了重要作用, 作为提示体内脂肪存贮量的信号, 它对GnRH的调控反映了青春期发动对能量储备及代谢水平的需求^[29]。

除此之外, 一些其他的处于GnRH上游的神经生物激素和神经递质也与青春期的启动有密切关系, 其本质是通过兴奋性调节因子(谷氨酸, 神经肽Y)和抑制性调节因子(内源性阿片肽, γ -氨基丁酸)双重因子的协同作用, 调控GnRH的脉冲式分泌, 从而影响青春期的发生。(1) 谷氨酸(glutamate)作为一种重要的兴奋性突触传递介质, 可直接向GnRH输入兴奋性信号, 发挥调控作用^[30]。研究表明, 处于青春期的雌性大鼠, 其下丘脑中谷氨酸脱氢酶(催化谷氨酸的合成)的浓度会增加, 而谷氨酰胺合成酶(催化谷氨酸代谢为谷氨酰胺)的浓度则会相应降低^[31]。这一证据支持了谷氨酸对GnRH的兴奋性调控作用。(2) 神经肽Y(Neuropeptide Y, NPY)是一种由36个氨基酸组成的多肽类物质, 可调控个体的摄食及代谢行为, 其生理性功能的发挥依赖于受体的介导(6种受体亚型Y1-Y6), 不同类型的受体会参与NPY的不同功能^[32]。

实际上,有关NPY对GnRH的调控尚存在较多争议,有研究发现,个体处在不同的发展阶段时,NPY可能扮演兴奋性或抑制性的不同角色;且这一过程还可能受性别的影响,在男性中更易表现为抑制作用^[32]. (3) 内源性阿片肽(endogenous opioids)可抑制LH的分泌,而对阿片受体拮抗剂的使用则会改善黄体期或孕期的LH脉冲式分泌不足的情况^[33]. (4) γ -氨基丁酸(GABA)是中枢系统中最主要的抑制性神经递质,由谷氨酸在谷氨酸脱羧酶的催化下脱去羧基而成,在颅内共含有3种受体类型(GABA-a, GABA-b, GABA-c),其抑制作用主要通过a型受体介导完成^[34]. 在灵长类中进行的研究发现, GABA至少在雌性的青春期启动时间上有重要作用;颅内正中隆起柄部GnRH在青春期的分泌增加,与该脑区GABA浓度的减少有关,且注射GABA受体拮抗剂对青春期前期的个体造成了更大影响,其GnRH分泌量的增加更显著^[35]. 上述证据提示我们GABA在调控GnRH释放中的作用,但对于调控或影响GABA分泌的因素仍不明确,尚需进一步研究做出解答^[26].

总之,下丘脑-垂体-性腺系统,特别是GnRH的脉冲式分泌对调控和维持动物的生殖功能正常运行十分关键. 此外,一些其他的神经激素和神经递质也在近期被发现会产生刺激性或抑制性信号,综合调控GnRH的合成和分泌,进而影响LH及FSH的分泌,导致对青春期启动时间的调节.

4 资源供给和营养对青春期启动时间的影响

如前所述,在种系演化的尺度上,物种会根据环境压力在自身生存与繁衍之间进行资源和能量的权衡,如环境贫瘠或风险较大时倾向于减少用于自身发展的资源而提前完成性成熟(r模式),反之则充分投资于自身成长,延缓性成熟(K模式). 环境的影响也同样表现在个体发生的尺度上,个体青春期的发生时间会因其环境资源的不同而有所不同.

资源供给条件和个体的营养状况常常互相转化,前者更多的是从环境因素考虑,而后者则更多归为内分泌因素. 已有大量研究表明,哺乳类个体营养状态与其青春期的开始时间密切相关^[36,37]. 随着时代的进步和经济的发展,青春期出现的年龄逐渐提前^[8],在欧洲和美国的白人群体、美国的黑人群体、

日本、印度、香港和中国大陆均有一致的发现^[37]. 另外,生活在贫困地区的个体青春期出现的时间要晚于生活在发达地区的个体. 例如,在中国的贫困地区,平均月经初潮年龄约为16.1岁^[38];而美国白人女性平均月经初潮年龄为12.9岁,非裔女性平均月经初潮年龄为12.7岁^[39]. 这些跨文化的比较表明,营养状况对于青春期的出现时间具有重要作用.

Villamor和Jansen^[40]认为青春期的出现还可能与个体的身体成分有关. 研究发现在闭经的雌性猴子中,通过增加能量的储备,可以恢复其排卵周期^[41];同样,人类个体也需要维持一定的体脂率才能够进入青春期^[42],而体脂率和体重指数(BMI)较高的个体则能更早进入青春期^[43]. 体脂率是评估营养状态的一个重要指标,而与体脂或体型相关的激素,如瘦素、胰岛素样生长因子I(IGF-I)等,则可能通过影响身体成分相关变量,进而影响个体的青春期^[37,40]. 例如,性早熟的女孩体内瘦素水平较高^[44],而IGF-I缺乏可能延迟青春期^[45]. 但也有研究报告^[46],青春期体重、脂肪和/或瘦素(Leptin)水平对雌鼠的青春期出现时间更为重要,而瘦素敏感性的作用相对较小.

资源供给状况并非简单地推迟或提早青春期发育,还与营养物质类别和不同营养状况所发生的时间有关. 一方面,整体上营养不良的儿童其青春期可能存在一定的延迟^[42,47]. 低营养水平往往与月经初潮延迟相联系,而营养富余则意味着青春期开始较早^[8,9,48]. 具体到不同的营养物质,儿童期较多的摄入纤维^[49]和植物蛋白^[50]可能延迟青春期的时间,较多地摄入脂肪^[51]和动物蛋白^[52]则可能提早青春期的时间,而饮食中异黄酮的摄取则会尤其影响女孩的青春期进程^[53]. 另一方面,早期营养不良也可能与性早熟有关. 例如,低出生体重的个体倾向于更早开始青春期^[54]. 生活史理论对此的解释是,出生前的低营养水平可能使个体产生了对未来环境的负性预期,因而发生了表观遗传学上的改变,使个体趋向性早熟^[12].

也就是说,成长历程中不同时期的营养状况对青春期的影响是相反的,而且这两种营养情况影响青春期时间的模式还存在一定的交互,生命早期经历了营养剥夺的个体在后天物质充裕的环境中青春期会开始得更早^[55]. 在异国收养的儿童中,多数儿童存在营养不良等身体问题,而那些在移民后身高体重更快达到一般水平的儿童,初潮时间更早^[56]. 研究

者在大鼠身上模拟了营养不良后恢复喂食的过程,并发现在恢复喂食后GnRH分泌加速了性腺的成熟^[15]。

当然,两种看似截然相反的效应可以被整合在同一个演化框架下:个体成熟时间的调整是一种对环境压力的反应,特定环境压力(如营养不足)使个体产生对未来的预期反应(出生前或早期经历)或即时反应(出生后)从而改变生命过程策略,选择将更多资源投入成长、发展和修复或者更早性成熟^[12,57]。

5 青春期发育异常与决定青春期启动的遗传因素

常见的青春期发育异常包括青春期内早熟和青春期内晚熟。人类个体的青春期内早熟指女孩8岁以前、男孩9岁以前出现青春期内表现^[58]。青春期内晚熟指因为某些原因引起促性腺激素水平较低而导致性成熟变迟或者消失^[59]。如女孩13岁仍然没有开始乳房发育或者16岁月经仍未见初潮、男孩到了14岁仍然没有开始睾丸发育。

青春期内早熟分几种类型,一是“真正”的性早熟,或者称之为中枢性性早熟,也就是促性腺激素依赖性性早熟,它与下丘脑-垂体-性腺轴的过早激活有关^[58];另一种是假性性早熟,也叫外周性性早熟,这种情况下HPG轴的模式正常,但外源性或内源性性激素的异常导致了第二性征的出现,比如McCune-Albright综合征所引发的青春期内早熟。青春期内晚熟的主要原因是下丘脑-垂体-性腺轴没有被激活,这种情况下,即便有阴毛生长(因为肾上腺素的作用)也叫做青春期内晚熟^[60]。其中,下丘脑或垂体产生的LH和FSH过低所导致的HPG轴抑制叫做低促性腺激素性腺功能减退;如果是LH和FSH过高所导致的HPG轴抑制叫做高促性腺激素性腺功能减退。在这两种情形下,个体的雌二醇和睾丸酮水平都维持在较低水平,导致卵泡无法成熟、精子无法产生^[60]。例如Turner综合征就是由于高促性腺激素功能减退引起的青春期内晚熟,大部分患有Turner综合征的女性都没有第二性征的发育或月经来潮,只有约5%~10%的患者有青春期内发育^[61],其主要病因是X染色体等臂染色体上的短臂缺失^[62]。

近年来,研究者使用遗传学的技术和手段,发现了与青春期内晚熟相关的某些基因突变。如特发性促性腺激素低下性性腺功能减退(idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, IHH)是下丘脑促性腺激素释

放激素(GnRH)缺乏引起的性腺发育不全。IHH可能表现为GnRH分泌紊乱,而没有其他的异常^[63]。也可能伴有嗅觉缺失或减退,又称卡尔曼(Kallmann)综合征。目前IHH的基因研究发现,至少有17种基因对GnRH神经网络和垂体促性腺激素细胞的正确调节有重要作用^[64]。而GnRH的受体变异则占到促性腺激素功能低下的6%~13%^[65]。

而在青春期的启动过程中发挥重要门控作用的kisspeptin及其受体GPR54同样会受到遗传因素的调控。例如, *KISS-1*基因编码kisspeptin, *KISS 1R*基因编码了kisspeptin的受体GPR54,在大脑、垂体、胎盘和GnRH神经元上表达。很多研究表明, *KISS-1*基因会在GnRH脉冲发生器的水平上调节青春期;当GnRH的含量在青春期内保持相对恒定,下丘脑的kisspeptin水平就会上升^[66]。而GPR54基因的突变会导致先天性腺功能减退^[62];该基因的过度表达则会导致早熟的青春期^[66]。也有研究者提出,表达*KISS-1*的神经元至少有一半含有瘦素的受体。如果人类和小鼠编码瘦素及其受体的基因突变,也会出现青春期发育异常导致不育。但瘦素与GnRH神经元没有直接联系,是通过*KISS-1*和kisspeptin发挥作用的。据此,研究者推测,表达*KISS-1*的神经元也许会整合来自身体的信号(如食物供应及所需的卡路里),不仅是一次激活的开关,而是具有长期的效果^[67]。

此外,研究者还发现,西方人群青春期开始时间上的个体差异至少有一半可以由基因解释^[68]。针对欧洲和美洲人口的研究发现, *LIN28B*基因与青春期内发展(女性的初潮年龄和第二性征的发展,以及童年中期两性的成长速率)中的正常变异(normal variation)有关^[69]。

总之,HPG轴的发展和功能受到复杂而有序的基因网络的影响,这些基因可以调节不同的生理通路;基因中很小的顺序变化,即突变,都会导致青春期内异常提早或延迟。

6 总结与展望

青春期的启动和引发是非常复杂的现象,受到遗传、环境和内分泌等诸多因素的调控。从演化的角度来说,青春期的出现是自然选择的结果,偏好于K模式的人类发展出了这种相对较晚、爆发式发育的青春期。从个体发生的角度来说, GnRH脉冲式地分泌增加引发的HPG轴再激活,直接引发了青春期;在这

个过程中,许多内分泌因子会通过影响HPG轴的活动间接影响青春期的出现。而诸多环境因素和遗传因素,一方面会在漫长的演化过程中影响到个体青春期的发生时间,另一方面会通过影响HPG轴的活动调控个体青春期的发生时间。从Science提出“是什么引发了青春期”这一问题至今,尽管目前在这一领域已经积累了大量的数据,开始帮助研究者解释引发青春期的可能过程和机制;但我们也需要看到,最新的研究进展和突破多集中在生理层面的探讨,有关引发青春期的心理和环境因素,目前还停留在现象描述的层面,这些不同的因素间是如何独立与交互地对青春期的启动产生作用,我们的身体又是如何确切地知道在什么时候,声音、身高、骨结构以及性器官就该变成成年的样子?对这一极富挑战性的谜题,谜底还远未解开。

首先,人类的K选择源于青春期的启动使身体发育让位于脑的发育,但脑的发育和青春期的启动到底是呈现一种什么样的关系?大脑发育的不同会给随后青春期的激活过程带来什么样的影响等一系列问题都还没有答案。

其次,尽管大量研究表明,下丘脑弓状核神经元*Kiss-1*基因的表达可能是“GnRH的脉冲发生器”,其主要通过协同作用调节kisspeptin的脉冲分泌模式,进而调节GnRH的脉冲式分泌^[70]。但在下丘脑弓状核中,还存在着—群神经元共表达的神经激肽B(NKB)、kisspeptin和强啡肽A,称为KNDy(NKB/kisspeptin/Dynorphin, KNDy)神经元。其中,NKB被认为是除kisspeptin外,调控GnRH脉冲分泌的又一关键因子。不仅NKB的GnRH脉冲发生器调节机制尚需更多研究来阐明^[71],而且可能还有更多的内分泌因子在其中起到各自不同的作用。总之,调控HPG轴,特别是GnRH分泌的过程和机制远比我们了解的复杂,仍需更为深入和细致的研究。

再次,个体所处的物理环境(如资源供应、光照等)和社会心理环境(如应激、父母教养等)等因素,也可通过调节HPG轴的活动,调整青春期的开始时间。

例如,已有研究发现战乱对个体造成的心理和情感问题^[72]可能导致个体青春期的滞后,而在压力环境和不安全依恋关系中成长的孩子则存在着更多提前发育的问题^[73]。个体青春期的开始时间也与养育经历相关,其中,母亲的严厉控制可以预期女儿青春期的来临提前,受到负面父母教养的个体更可能通过养育经历预测青春期发展时间^[74]。但是研究尚未回答这些环境因素是怎样从心理到生理影响HPG轴的各个环节,又通过怎样的机制来实现这些调控的?

最后,正如前文所提到的,在很多物种包括人类中,雌性个体青春期的开始时间通常要早于雄性^[1,5,7],而且性早熟现象更多的出现在女性中、性晚熟现象更多的出现在男性中^[1,66]。究其原因,可能既有其演化意义,又受到了遗传、环境和内分泌等多方面因素的影响。一方面,从演化的角度来说,女性更需要繁衍和照顾后代,而男性更多地是注重个人能力的成长,故而根据r-K选择理论^[11],女性更早熟以能更好地进行繁衍。另一方面,引发青春期的众多因素都存在性别差异。例如,在女性中,在青春期的启动过程中发挥重要门控作用的kisspeptin更能刺激下丘脑释放GnRH,换言之下丘脑对kisspeptin的反应在不同性别中存在差异,在女性中反应更敏感,更易释放GnRH,从而引发了女性中更早的青春期^[1]。但青春性别差异的机制,目前仍是未知数,对于这种性别差异的深入探究,可以帮助我们更好地理解“是什么引发了青春期”这一问题。

总之,对“是什么引发了青春期”这个问题,随着研究的深入,不仅会帮助我们理解个体成熟的过程,探寻青春期发育异常的可能机理,以便找到预防和治疗干预的方法,当然也会加深我们对人类演化和发展以及个体差异的认识。问题的解答自然会很大程度上依赖生命科学领域中有关生理过程的揭示,但青春期的启动远非生理问题本身。过早或过晚的青春期发育对个体的心理影响之大,也会导致很多后续与青少年心理发展相关的社会问题。因此,多学科的协同合作以及各领域各层面证据的整合应该是大有可为的。

致谢 本实验室的很多同学都参与了资料的收集和讨论,他们是刘瑾、颜志强、苏金龙、张达、金晓雨、俞晨芳、刘富丽、韩丹阳、谢东杰,特此致谢。

参考文献

- 1 Bianco S D C. 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. *Front Endocrin*, 2012, 3: 149
- 2 Rogol A D, Roemmich J N, Clark P A. Growth at puberty. *J Adolesc Health*, 2002, 31: 192–200
- 3 Espigares F, Rocha A, Molés G, et al. New insights into the factors mediating the onset of puberty in sea bass. *Gen Comp Endocrinol*, 2015, 224: 176–185
- 4 Mayer C, Acosta-Martinez M, Dubois S L, et al. Timing and completion of puberty in female mice depend on estrogen receptor α -signaling in kisspeptin neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 22693–22698
- 5 Nestor C C, Briscoe A M S, Davis S M, et al. Evidence of a role for kisspeptin and neurokinin B in puberty of female sheep. *Endocrinology*, 2012, 153: 2756–2765
- 6 Shahab M, Mastronardi C, Seminara S B, et al. Increased hypothalamic GPR54 signaling: A potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 2129–2134
- 7 Palmert M R, Boepple P A. Variation in the timing of puberty: Clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 2364–2368
- 8 Parent A S, Teilmann G, Juul A, et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: Variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev*, 2003, 24: 668–693
- 9 Karlberg J. Secular trends in pubertal development. *Horm Res Paediatr*, 2002, 57: 19–30
- 10 Bjorklund D F, Ellis B J. Children, childhood, and development in evolutionary perspective. *Dev Rev*, 2014, 34: 225–264
- 11 Fabian D, Flatt T. Life history evolution. *Nat Educ Knowl*, 2012, 3: 24
- 12 Gluckman P D, Hanson M A. Evolution, development and timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab*, 2006, 17: 7–12
- 13 Reiter E O, Grumbach M M. Neuroendocrine control mechanisms and the onset of puberty. *Annu Rev Physiol*, 1982, 44: 595–613
- 14 Styne D M, Grumbach M M. Control of puberty in humans. In: Pescovitz O H, Walvoord E C, eds. *When Puberty Is Precocious*. New York: Humana Press, 2007. 51–81
- 15 Terasawa E, Fernandez D. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev*, 2001, 22: 111–151
- 16 Plant T M. Neuroendocrine control of the onset of puberty. *Front Neuroend*, 2015, 38: 73–88
- 17 Ojeda S R, Dubay C, Lomniczi A, et al. Gene networks and the neuroendocrine regulation of puberty. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 324: 3–11
- 18 Roa J, Aguilar E, Dieguez C, et al. New frontiers in kisspeptin/GPR54 physiology as fundamental gatekeepers of reproductive function. *Front Neuroend*, 2008, 29: 48–69
- 19 Lee J H, Miele M E, Hicks D J, et al. *KISS-1*, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88: 1731–1737
- 20 Messenger S, Chatzidaki E E, Ma D, et al. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 1761–1766
- 21 Guerriero K A, Keen K L, Millar R P, et al. Developmental changes in GnRH release in response to kisspeptin agonist and antagonist in female rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): Implication for the mechanism of puberty. *Endocrinology*, 2012, 153: 825–836
- 22 Lee Y, Styne D. Influences on the onset and tempo of puberty in human beings and implications for adolescent psychological development. *Horm Behav*, 2013, 64: 250–261
- 23 Rhie Y J, Lee K H, Ko J M, et al. *KISS1* gene polymorphisms in Korean girls with central precocious puberty. *J Korean Med Sci*, 2014, 29: 1120–1125
- 24 Millar R P, Roseweir A K, Tello J A, et al. Kisspeptin antagonists: Unraveling the role of kisspeptin in reproductive physiology. *Brain Res*, 2010, 1364: 81–89
- 25 Ahima R S, Flier J S. Leptin. *Annu Rev Physiol*, 2000, 62: 314–319
- 26 Nabi G, Amin M, Khan A, et al. Endogenous signals and mammalian puberty onset: A review. *J Biol Life Sci*, 2014, 6: 6032
- 27 Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics*, 2002, 110: 903–910
- 28 Clayton P E, Gill M S, Hall C M, et al. Serum leptin through childhood and adolescence. *Clin Endocrinol*, 1997, 46: 727–733
- 29 Kiess W, Müller G, Galler A, et al. Body fat mass, leptin and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2000, 13: 717–722
- 30 Zhang L, Peng S Q. Endocrine regulation network during puberty (in Chinese). *Prog Physiol Sci*, 2014, 45: 304–307 [张丽, 彭双清. 青春期的内分泌调控网络. *生理科学进展*, 2014, 45: 304–307]

- 31 Roth C L, McCormack A L, Lomniczi A, et al. Quantitative proteomics identifies a change in glial glutamate metabolism at the time of female puberty. *Mol Cell Endocrinol*, 2006, 254-255: 51-59
- 32 Castellano J M, Bentsen A H, Mikkelsen J D, et al. Kisspeptins: Bridging energy homeostasis and reproduction. *Brain Res*, 2010, 1364: 129-138
- 33 Vuong C, Uum S H M V, O'Dell L E, et al. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev*, 2010, 31: 98-132
- 34 Liu Y, Li H L. Inhibitory neural regulation factor and puberty onset (in Chinese). *Foreign Med Sci (Sect Endocrinol)*, 2003, 23: 425-427 [刘艳, 李海浪. 抑制性神经调节因子与青春期发动. *国外医学: 内分泌学分册*, 2003, 23: 425-427]
- 35 Mitsushima D, Hei D L, Terasawa E. γ -Aminobutyric acid is an inhibitory neurotransmitter restricting the release of luteinizing hormone-releasing hormone before the onset of puberty. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 395-399
- 36 Cui L L, Li P, Zhu Z Y. Impact of changes in postnatal nutrition on puberty onset and the expression of hypothalamic GnRH and ghrelin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18: 703-709
- 37 Cheng G, Buyken A E, Shi L, et al. Beyond overweight: Nutrition as an important lifestyle factor influencing timing of puberty. *Nutr Rev*, 2012, 70: 133-152
- 38 Graham M J, Larsen U, Xu X. Secular trend in age at menarche in China: A case study of two rural counties in Anhui Province. *J Biosoc Sci*, 1999, 31: 257-267
- 39 Ong K K, Ahmed M L, Dunger D B. Lessons from large population studies on timing and tempo of puberty (secular trends and relation to body size): The European trend. *Mol Cell Endocrinol*, 2006, 254-255: 8-12
- 40 Villamor E, Jansen E C. Nutritional determinants of the timing of puberty. *Annu Rev Publ Health*, 2016, 37: 33-46
- 41 Simondon K B, Simon I, Simondon F. Nutritional status and age at menarche of Senegalese adolescents. *Ann Hum Biol*, 1997, 24: 521-532
- 42 Frisch R E, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science*, 1970, 169: 397-399
- 43 Williams N I, Helmreich D L, Parfitt D B, et al. Evidence for a causal role of low energy availability in the induction of menstrual cycle disturbances during strenuous exercise training. *Obstet Gynecol Surv*, 2002, 57: 440-442
- 44 Biason-Lauber A, Zachmann M, Schoenle E J. Effect of leptin on CYP17 enzymatic activities in human adrenal cells: New insight in the onset of adrenarche 1. *Endocrinology*, 2000, 141: 1446-1454
- 45 Kristiansen S B, Endoh A, Casson P R, et al. Induction of steroidogenic enzyme genes by insulin and IGF-I in cultured adult human adrenocortical cells. *Steroids*, 1997, 62: 258-265
- 46 Palmert M R, Radovick S, Boeppel P A. Leptin levels in children with central precocious puberty 1. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83: 2260-2265
- 47 Ojeda S R, Terasawa E. Neuroendocrine regulation of puberty. In: Pfaff D, Arnold A, Etgen A, et al, eds. *Hormones, Brain and Behavior*. New York: Elsevier, 2002
- 48 Bohlen T M, Silveira M A, Zampieri T T, et al. Fatness rather than leptin sensitivity determines the timing of puberty in female mice. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 423: 11-21
- 49 Cooper C, Kuh D, Egger P, et al. Childhood growth and age at menarche. *British J Obstet Gynaecol*, 1996, 103: 814-817
- 50 Foster D L, Nagatani S. Physiological perspectives on leptin as a regulator of reproduction: Role in timing puberty. *Biol Reprod*, 1999, 60: 205-215
- 51 Koo M M, Rohan T E, Jain M, et al. A cohort study of dietary fibre intake and menarche. *Public Health Nutr*, 2002, 5: 353-360
- 52 Günther A L B, Karaolisdanckert N, Kroke A, et al. Dietary protein intake throughout childhood is associated with the timing of puberty. *J Nutr*, 2010, 140: 565-571
- 53 Rogers I S, Northstone K, Dunger D B, et al. Diet throughout childhood and age at menarche in a contemporary cohort of British girls. *Public Health Nutr*, 2010, 13: 2052-2063
- 54 Zhuo Y, Zhou D, Che L, et al. Feeding prepubescent gilts a high-fat diet induces molecular changes in the hypothalamus-pituitary-gonadal axis and predicts early timing of puberty. *Nutrition*, 2014, 30: 890-896
- 55 Cheng G, Remer T, Prinz-Langenohl R, et al. Relation of isoflavones and fiber intake in childhood to the timing of puberty. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92: 556-564
- 56 Adair L S. Size at birth predicts age at menarche. *Pediatrics*, 2001, 107: E59
- 57 Vickers M H, Breier B H, Cutfield W S, et al. Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000, 279: E83-E87
- 58 Johnson D E, Miller L C, Iverson S, et al. The health of children adopted from Romania. *J Am Medical Assoc*, 1992, 268: 3446-3451

-
- 59 McCarthy M M. A piece in the puzzle of puberty. *Nat Neurosci*, 2013, 16: 251–253
- 60 Brämwig J, Dübbers A. Disorders of pubertal development. *Dtsch Arztebl Int*, 2009, 106: 295–303
- 61 Livadas S, Xekouki P, Kafiri G, et al. Spontaneous pregnancy and birth of a normal female from a woman with Turner syndrome and elevated gonadotropins. *Fertil Steril*, 2005, 83: 769–772
- 62 Ogata T, Muroya K, Matsuo N, et al. Turner syndrome and Xp deletions: Clinical and molecular studies in 47 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 5498–5508
- 63 Bhagavath B, Podolsky R H, Ozata M, et al. Clinical and molecular characterization of a large sample of patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*, 2006, 85: 706–713
- 64 Herbison A E. Genetics of puberty. *Horm Res*, 2007, 68: 75–79
- 65 Bhagavath B, Ozata M, Ozdemir I C, et al. The prevalence of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in a large cohort of patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*, 2005, 84: 951–957
- 66 Teles M G, Silveira L F, Tusset C, et al. New genetic factors implicated in human GnRH-dependent precocious puberty: The role of kisspeptin system. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 346: 84–90
- 67 Vogel G. A powerful first *KiSS-1*. *Science*, 2005, 309: 551–552
- 68 Ellis B J. Timing of pubertal maturation in girls: An integrated life history approach. *Psychol Bull*, 2004, 130: 920–958
- 69 He C, Kraft P, Chen C, et al. Genome-wide association studies identify loci associated with age at menarche and age at natural menopause. *Nat Genet Nat Genet*, 2009, 41: 724–728
- 70 Navarro V M. New insights into the control of pulsatile GnRH release: The role of *Kiss1*/neurokinin B neurons. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012, 3: 48
- 71 Xiang W, Xie W W, Zhang B Y, et al. Effects of neurokinin B on GnRH pulse generator in mammals (in Chinese). *Chin J Zool*, 2014, 49: 621–629 [向伟, 谢伟伟, 张宝云, 等. 神经激肽 B 对哺乳动物 GnRH 脉冲发生器的调节. *动物学杂志*, 2014, 49: 621–629]
- 72 Prebeg Z, Bralic I. Changes in menarcheal age in girls exposed to war conditions. *Am J Hum Biol*, 2000, 12: 503–508
- 73 Belsky J, Steinberg L, Draper P. Childhood experience, interpersonal development, and reproductive strategy: An evolutionary theory of socialization. *Child Dev*, 1991, 62: 647–670
- 74 Belsky J, Steinberg L D, Houts R M, et al. Family rearing antecedents of pubertal timing. *Child Dev*, 2007, 78: 1302–1321



苏彦捷

北京大学心理与认知科学学院教授、博士生导师。现任北京大学元培学院副院长，教育部心理学教学指导委员会秘书长，中国心理学会常务理事，北京心理学会副理事长兼秘书长。讲授发展心理学、神经解剖、比较心理学和环境心理学等本科课程以及发展心理学专题和比较心理学专题等研究生课程。研究兴趣主要集中在心理能力的发生和发展以及社会行为和智力的演化。获“第十二届北京市高等学校教学名师”奖以及“宝钢教育基金会优秀教师”称号等。

Summary for “是什么引发了青春期?”

What triggers puberty?

SU YanJie*, JIANG WeiLi, WEI Qi & SHANG SiYuan

School of Psychological and Cognitive Sciences, Beijing Key Laboratory of Behavior and Mental Health, Peking University, Beijing 100871, China

* Corresponding author, E-mail: yjsu@pku.edu.cn

Puberty is defined as the transient phase between childhood and adulthood. During this stage the second growth spurt occurs, genital organs gradually mature, reproductive function is attained, and major physiological and psychological changes happen. Primates other than homo sapiens also experience the similar developmental phase. However we know little about the control and onset of puberty. For this reason, *Science* listed “What triggers puberty?” as one of the 125 questions (25 “Big Questions” along with 100 smaller ones) posed on its 125th Anniversary Issue.

Existing research findings show that the timing of puberty is a complex phenomenon involving evolution, genetics, development, and many other fields. Phylogenesis and ontogenesis are thought to be the two major perspectives for understanding the phenomenon.

From the phylogenetic point of view, puberty is the survival strategy chosen by species. The emergence of puberty indicates that individuals will spend a relatively long time on developing and preparing for reproduction. Such a developmental pattern promotes the physical, behavioral, and cognitive development of individuals. This is a long-term result of adaptation to the environment, which promises a higher survival rate of the offspring.

Meanwhile the ontogenetic perspective focuses on neuroendocrine mechanisms of the puberty onset. Researches show that puberty starts from the activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. Kisspeptin, which is secreted by hypothalamic arcuate nucleus neurons, is the first signal of the whole chain reaction. Kisspeptin initiates the pulsatile release of gonadotropin releasing hormone (GnRH) so that adenohypophysis synthesizes and releases follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH). Both FSH and LH can stimulate gonads to release sex hormones, which leads to the development of secondary sex characteristics and the maturation of sexual organs. Additionally, some neuroendocrine factors involving in reproductive regulation and metabolism are also shown to influence the onset of puberty by regulating the process of releasing GnRH in the upstream through the dual effects of excitation and inhibition. In brief, the pulsatile secreted GnRH in the HPG system together with other neurohormones and neurotransmitters trigger the onset of puberty, which regulate the reproductive functions in species.

The timing when puberty occurs is also influenced by environmental resources. In general, the onset of puberty occurs earlier and earlier with the development of human society. Individuals living in impoverished areas reach puberty later than their counterparts living in developed areas. The body composition of individuals can also have an impact on the starting time of puberty. The body fat rate suggest the body has stored enough energy to support reproduction. In consistent with the evolutionary model, the adjustment of maturation time is also a reaction towards environmental stressors. In addition, studies on precocious or delayed puberty and the underlying genetic factors can also help us understand the reasons for the onset of puberty, especially the mechanisms related to neuroendocrine processes.

In summary, the onset of puberty is a complex phenomenon regulated by genetic, environmental, endocrine and many other factors. Although accumulated data has explained the possible processes of puberty initiation on the physiological level, only some descriptions of the phenomenon are available when it comes to the psychological and environmental factors. Further research is needed to investigate how these various factors have independent and interactive effects on the onset of puberty.

puberty, hypothalamus-pituitary-gonadal (HPG), gonadotropin-releasing hormone (GnRH), kisspeptin and its receptor

doi: 10.1360/N972016-00258