

·基础研究·

生命早期营养干预对雌性大鼠青春发育的影响

陈丹纯, 唐本玉, 朱顺叶
(中山大学附属第三医院儿科, 广东广州 510632)

摘要:【目的】本研究旨在探讨生命早期营养干预对雌性大鼠青春期发育的影响。【方法】采用胎儿期限制法建立小于胎龄儿(SGA)雌性大鼠模型(IS组和IC组,分别代表小于胎龄儿生后营养过剩小组和小于胎龄儿生后营养正常组),测量不同营养干预方式大鼠的阴道开放时间,检测血清基础性激素水平,计算子宫和卵巢器官系数,并计算不同发育阶段大鼠的成熟黄体数量。【结果】生后营养过剩雌性大鼠(IS组和CS组,CS组代表适于胎龄儿生后营养过剩组)的阴道开放时间较正常营养的雌性大鼠(CC组和IC组,CC组代表适于胎龄儿生后营养正常组)提前;IS组和CS组生后35 d黄体生成素(LH)水平高于CC组;同时,CC组、IS组和CS组大鼠生后35 d雌二醇和LH水平高于同组生后21 d的水平。生后35 d和45 d,IS组和CS组成熟黄体数量高于CC组。各组大鼠生后35 d的子宫和卵巢器官系数高于同组生后21 d。【结论】大部分SGA雌性大鼠生后正常饮食可完成追赶性生长和正常的青春期发育;而无论是否为SGA,生后营养过剩的雌性大鼠均有性早熟倾向。

关键词: 营养干预;雌性大鼠;青春发育;小于胎龄儿;性早熟

中图分类号: R153.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2022)05-0730-08

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0506

Early-Life Nutrition Intervention Influences Pubertal Development in Female Rats

CHEN Dan-chun, TANG Ben-yu, ZHU Shun-ye

(Department of Pediatrics, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510632, China)

Correspondence to: ZHU Shun-ye; E-mail: zhushuny@mail.sysu.edu.cn

Abstract: 【Objective】 To explore the influence of early-life nutrition intervention on pubertal development in female rats. 【Methods】 Fifty-eight neonatal female rats born small for gestational age (SGA) by using maternal food restriction were randomly divided into postnatal over-nutrition group (Group IS, $n=28$) and postnatal normal diet group (Group IC, $n=30$). Another 58 neonatal female rats born appropriate for gestational age (AGA) were divided into postnatal over-nutrition group (Group CS, $n=28$) and postnatal normal diet group (Group CC, $n=30$). Then we observed and measured the vaginal opening (VO), sex hormone levels, organ coefficients of uterus and ovary, and numbers of corpora lutea at various stages of each group. 【Results】 The VO in Group IS and Group CS was accelerated than that in Group IC and Group CC. The levels of luteinizing hormone (LH) on postnatal day 35 in Group IS and Group CS were higher than that of Group CC. The levels of estradiol and LH on postnatal day 35 were higher than those on postnatal day 21 in Group IS, Group CS and Group CC. The organ coefficients of uterus and ovary on postnatal day 35 were higher than those on postnatal day 21 in each group. The numbers of corpora lutea on postnatal day 35 and day 45 were higher in Group IS and Group CS than those in Group CC. 【Conclusions】 Postnatal normal diet may help most SGA female rats catch up their growth and normal pubertal development, while postnatal over-nutrition promotes precocious puberty in either SGA or AGA female rats.

Key words: nutrition intervention; female rats; pubertal development; small-for-gestational-age (SGA); precocious puberty

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2022, 43(5): 730-737]

收稿日期: 2022-03-27

基金项目: 广东省科技计划项目(2014A020212392); 广州市天河区科技计划项目医疗卫生专项(201404KW029)

作者简介: 陈丹纯, 硕士, 住院医师, 研究方向: 儿童内分泌, 性早熟, E-mail: chendch7@mail2.sysu.edu.cn; 朱顺叶, 通信作者, 主任医师, E-mail: zhushuny@mail.sysu.edu.cn

出生小于胎龄儿 (small-for-gestational-age, SGA) 较适于胎龄儿 (appropriate for gestational age, AGA) 更易出现成年终身高受损, 且具有患代谢及心血管疾病的高风险^[1]。SGA 是指出生身长或体质量低于同胎龄儿婴儿的出生身长或体质量的婴儿, 即 SGA 定义为出生身长或体质量小于同胎龄婴儿的 2 个标准差或位于第 10 百分位以下^[2]。出生约有 8.6%~12.86% 的婴儿为 SGA^[3-4], 在中低收入的国家, 发生率甚至高达 22%^[5]。大部分 SGA 可在生后实现生长追赶, 而 10%~20% 患儿仍有成年终身高受损的情况发生。对于 SGA 的患儿, 为了实现生长追赶, 在婴幼儿期及整个儿童期往往会注重营养的摄入, 从而体质量快速增长。青春期是性发育的一个复杂的生物学过程, 可能受到遗传、营养和社会经济因素的影响。性早熟是指相对较早 (女孩在 8 岁之前或男孩在 9 岁之前) 出现第二性征 (女孩第一次出现乳房芽, 男孩睾丸增大是青春期开始的时间点)^[6-7]。性早熟可能导致心理和健康问题, 并增加行为障碍或经历早期性活动的风险^[8]。据报道, SGA 的女孩更易出现性早熟^[9-10]。然而, SGA 和性早熟之间的关系仍存在争议^[11]。目前较少关于营养干预对青春期发育的影响的报道, 本研究拟阐明早期营养干预对雌性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠青春期发育的影响, 为儿童性早熟研究提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雌性 SD 大鼠 30 只, 体质量 (230~280) g; 雄性 SD 大鼠 15 只, 体质量 (280~320) g, 购自中山大学实验动物中心 [许可证号 SCXK (粤) 2016-0029]。普通饲料由中山大学实验动物中心 [许可证号 SCXK (京) 2014-0010] 提供。高脂饲料由广东省实验动物中心 [许可编号 SCXK (粤) 2013-0002] 提供, 原材料包括: 酪蛋白、蛋白、L-胱氨酸、玉米淀粉、麦芽糖糊精、蔗糖、纤维素、豆油、矿物质 AIN-93、维生素 AIN-93 及氯化胆碱; 各组饲料成分含量比及占总热能百分比为: 碳水化合物 35%, 脂肪 45%, 蛋白质 20%, 总热量 4.73 kcal/g。饲养条件: 屏障环境中, 温度 (20~26) °C, 相对湿度 40%~70%, 分笼饲养, 均自由饮水, 自由摄食 (除实验条件要求)。本次研究经中山大学实验动物伦理委员会批准, 批准批号为 IACUC-DB-2017-0913。

1.2 药物与试剂

血清 E2、LH、FSH 等试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司; 3% 戊巴比妥钠购自广州广誉生物科技有限公司。

1.3 动物实验

将实验 SD 大鼠喂养 1 周适应环境后, 将雌雄鼠随机按 2: 1 (共 45 只大鼠, 雌鼠 30 只, 雄鼠 15 只) 合笼交配, 合笼第 2 天起每天做雌鼠阴道分泌物涂片, 普通光学显微镜下观察, 以阴道涂片发现精子为受孕第 1 天。确认受孕后, 将受孕父母代雌鼠随机分为限食组和正常饮食组, 且均单只单笼喂养, 自由摄食饮水; 受孕第 7 天起, 限食组雌鼠每日每只饲料 5~7 g 喂养, 自由饮水; 正常饮食组雌鼠仍自由摄食饮水。分娩后, 从限食组选择体质量较对照组平均体质量低 2 个标准差或以上的子代大鼠作为 SGA 大鼠模型。

1.4 实验分组

根据样本量计算, 分别选择 58 只子代雌性 SGA 大鼠作为宫内发育迟缓组 (即 I 组), 58 只对照组子代雌性大鼠作为宫内正常发育组 (即 C 组); 再将宫内发育迟缓组随机分为小窝组 (S 组, 4 只一笼, $n=28$) 和对照组 (C 组 10 只一笼, $n=30$), 即 IS 组、IC 组; 对照组随机分为小窝组 (S 组, 4 只一笼, $n=28$) 和对照组 (C 组 10 只一笼, $n=30$), 即 CS 组、CC 组。每笼配一只父母代哺乳雌鼠, 子代大鼠自由饮水, 父母代雌鼠自由摄食饮水, 哺乳 21 d 后断乳。断乳后父母代雌鼠与子代雌鼠分笼饲养, 其中 IS 组与 CS 组继续原每笼 4 只饲养, IC 组与 CC 组分别随机分为每笼 4 只饲养。另, IS 组、CS 组均予以高脂饲料喂养, IC 组、CC 组均予以普通饲料喂养。

1.5 观察指标

①子代雌鼠断乳后每日观察并记录各大鼠阴门开启时间, 计算各组大鼠阴门开启平均时间; ②在大鼠各生长发育期 (生后 21 d、35 d、45 d、75 d) 当日早上 8~9 时从各组中取出 6 只大鼠, 依次称重记录后, 予以 3% 戊巴比妥钠 (3 mL/kg) 腹腔注射麻醉大鼠, 开腹行腹主动脉取血, 后采用 ELISA 法检测血清基础性激素水平 (雌二醇 E2、黄体生成素 LH、卵泡刺激素 FSH); ③子宫及卵巢质量、卵巢卵泡发育情况: 上述③中大鼠进行腹腔解剖, 取出子宫及双侧卵巢, 分离周围组织, 用滤纸吸去表面的组织液, 然后用电子天平分别称其湿重, 计算其脏器指数, 并记录; ④取左侧卵巢标本, 经过固定、包

埋、切片、染色等步骤后,40~100倍光镜下计数切片内成熟黄体。

1.6 统计学方法

应用SPSS 20.0统计软件进行统计分析,符合正态分析的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,所有计量数据均保留至小数点后三位。二组的差异比较,符合正态分布且方差齐的数据,采用两组间 t 检验,符合正态分布但方差不齐的数据采用校正 t 检验,不符合正态分布的数据,采用秩和检验。多组计量资料数据比较,各组定量资料都呈正态分布并且方差齐性采用One way-ANOVA进行分析,多重比较采用Bonferroni法。重复测量资料,采用重复测量资料的方差分析。数据呈非正态或方差不齐时采用Kruskal-Wallis H 检验。均设定 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠阴门开启时间的差异

表1示,IS组及CS组的阴门开启时间均早于CC组($P < 0.05$),IS组阴门开启时间早于IC组($P < 0.05$);CC组与IC组大鼠阴门开启时间差异无统计学意义($P > 0.05$)。四组雌性大鼠阴门开始时间比较,经单因素方差分析,四组间差异有统计学意义($F=14.585, P=0.000$);采用Bonferroni法进一步作两两比较,发现IC组与CC组阴门开启时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),而CS组及IS组分别与CC组比较有统计学意义($P < 0.05$),IS组与IC组比较有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 各组大鼠阴门开启时间比较

Table 1 Comparison of the days of vaginal opening time(VO) in each group ($\bar{x} \pm s$, days)

Groups	VO	F	P
CC	29.82±1.83	14.585	0.000
CS	27.46±0.93	/	0.006 ¹⁾
IC	31.08±1.98	/	0.366 ²⁾
IS	27.90±1.45	/	0.013 ¹⁾ /0.000 ³⁾

1) vs. Group CC $P < 0.05$; 2) vs. Group CC $P > 0.05$; 3) vs. Group IC $P < 0.05$. CC: group of AGA female rats with postnatal normal diet; CS: group of AGA female rats with postnatal over-nutrition; IC: group of SGA female rats with postnatal normal diet; IS: group of SGA female rats with postnatal over-nutrition.

2.2 不同发育周期各组大鼠血清性激素水平的差异

图1示,各组大鼠性激素水平均随着生长发育的进展,呈现逐渐升高的趋势。其中,图1A可见,IS组与CS组在生后35 d出现LH水平分别较CC组高($P < 0.05$),IS组在生后45 d LH水平较CC组高($P < 0.05$);生后35 d,CC组、IS组与CS组LH、 E_2 水平均较同组生后21 d时升高($P < 0.05$;图1A、C);而IC组在生后35 d E_2 分别较同组生后21 d时增高($P < 0.05$;图1C),在生后45 d LH水平分别较同组生后35 d时增高($P < 0.05$;图1A)。

2.3 大鼠子宫、卵巢脏器系数比较

如表2-1,在生后75 d IS组及CS组子宫脏器系数均较CC组低($P < 0.05$)。表2-2,生后21 d、35 d及45 d,IC组卵巢脏器系数较CC组低($P < 0.05$)。

从图2A中可观察到,子宫相对质量在生后21 d到35 d之间,四组大鼠均增幅明显($P < 0.05$)。

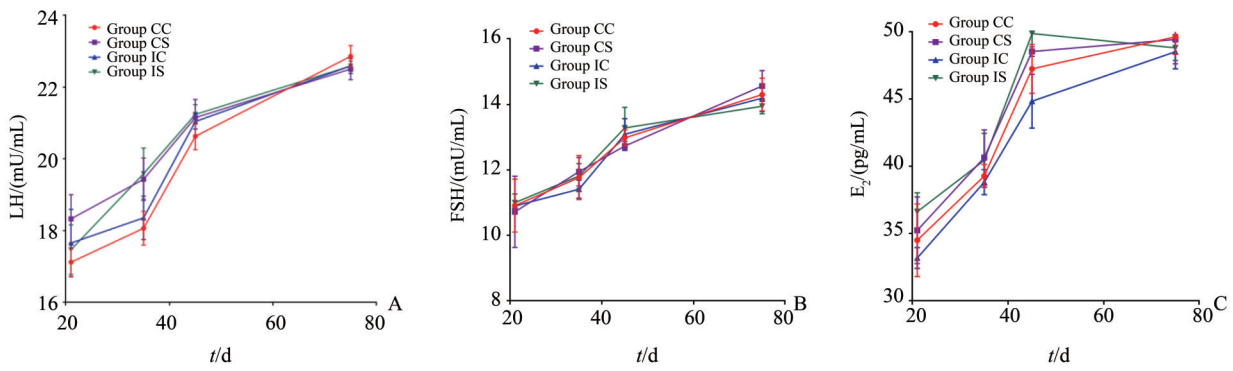
表2-1 不同发育周期各组大鼠子宫脏器系数比较

Table 2-1 Comparisons of uterine organ coefficients of rats in different developmental cycles

$[(\bar{x} \pm s), n=6]$

Groups	PND21	PND35	PND45	PND75
CC	0.088±0.017	0.202±0.006	0.206±0.015	0.213±0.004
CS	0.083±0.018	0.192±0.019	0.175±0.031	0.140±0.018 ¹⁾
IC	0.074±0.005	0.207±0.011	0.204±0.012	0.209±0.005
IS	0.073±0.012	0.192±0.010	0.187±0.022	0.164±0.022 ²⁾³⁾

Four-group comparison $F=6.992, P=0.002$, Four time points comparison $F=269.322, P=0.000$, Group-time interaction $F=16.762, P=0.000$, Multiple comparisons: ¹⁾vs. Group CC $P=0.041$, ²⁾vs. Group CC $P=0.002$, ³⁾vs. Group IC $P=0.002$. CC: group of AGA female rats with postnatal normal diet; CS: group of AGA female rats with postnatal over-nutrition; IC: group of SGA female rats with postnatal normal diet; IS: group of SGA female rats with postnatal over-nutrition.



A: LH; B: FSH; C: E₂. A: Four-group comparison $F=4.219, P=0.018$, Four time points comparison $F=4.006, P=0.021$, Group-time interaction $F=4.668, P=0.000$, Multiple comparisons. PND35: Group CS vs. Group CC $P=0.005$, Group IS vs. Group CC $P=0.004$, Group IS vs. Group IC $P=0.015$; PND 45: Group IS vs. Group CC $P=0.038$; PND21 vs. PND35: Group CC $P=0.003$, Group CS $P=0.012$, Group IS $P=0.000$, PND35 vs. PND45: Group IC $P=0.000$. B: Four-group comparison $F=0.503, P=0.684$, Four time points comparison $F=568.752, P=0.000$, Group-time interaction $F=0.572, P=0.061$. C: Four-group comparison $F=12.841, P=0.000$, Four time points comparison $F=1007.414, P=0.000$, Group-time interaction $F=48.109, P=0.000$, Multiple comparisons; PND21 vs. PND35 Group CC $P=0.002$, Group CS $P=0.002$, Group IC $P=0.002$, Group IS $P=0.002$. CC: group of AGA female rats with postnatal normal diet; CS: group of AGA female rats with postnatal over-nutrition; IC: group of SGA female rats with postnatal normal diet; IS: group of SGA female rats with postnatal over-nutrition.

图1 不同发育周期各组大鼠性激素水平趋势图

Fig. 1 Trend of sex hormone level in rats of different development stages

表2-2 不同发育周期各组大鼠卵巢脏器系数比较

Table 2-2 Comparisons of ovary organ coefficients of rats in different developmental cycles

Groups	[($\bar{x} \pm s$), n=6]			
	PND21	PND35	PND45	PND75
CC	0.066±0.007	0.076±0.006	0.077±0.007	0.063±0.011
CS	0.059±0.004	0.068±0.005	0.071±0.011	0.062±0.007
IC	0.045±0.002 ¹⁾	0.065±0.003 ²⁾	0.066±0.003 ³⁾	0.054±0.005
IS	0.063±0.006	0.071±0.004	0.072±0.003	0.064±0.006

Four-group comparison $F=27.729, P=0.000$, Four time points comparison $F=18.155, P=0.000$, Group-time interaction $F=55.130, P=0.000$, Multiple comparisons: ¹⁾vs. Group CC $P=0.000$, ²⁾vs. Group CC $P=0.023$, ³⁾vs. Group CC $P=0.026$. CC: group of AGA female rats with postnatal normal diet; CS: group of AGA female rats with postnatal over-nutrition; IC: group of SGA female rats with postnatal normal diet; IS: group of SGA female rats with postnatal over-nutrition.

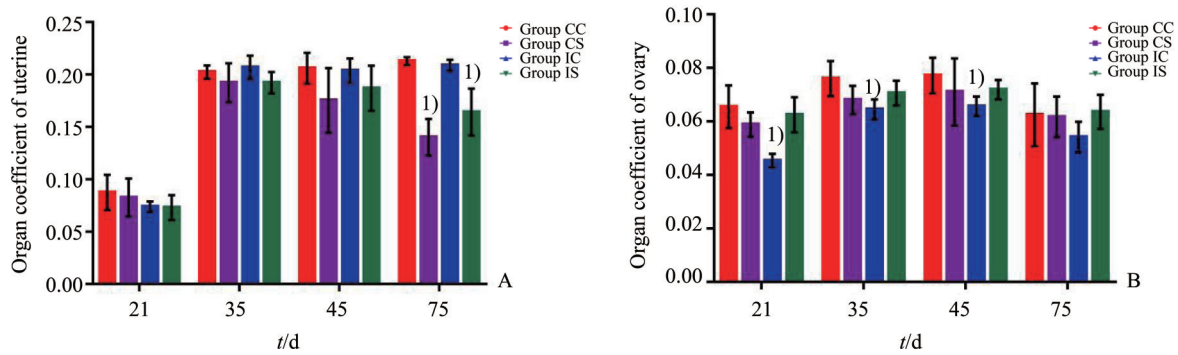
在生后 45 d 到 75 d, CS 与 IS 组子宫相对质量有所下降 ($P<0.05$)。观察图 2B, IC 组在生后 21、35、45 d 均出现卵巢相对质量低于 CC 组 ($P<0.05$)。

2.4 大鼠卵巢黄体发育情况比较

如表 3 所示, 各组大鼠在生后 21 d, 黄体数均为 0; 而生后 35 d, IS 黄体数均分别较 CC 组及 IC 组高 ($P<0.05$); 生后 35 d 及生后 45 d, CS 黄体数较 CC 组高 ($P<0.05$); 生后 75 d, 各组黄体数差异无统计学意义。图 3 可见不同分组不同时间点成熟黄体形态。

3 讨论

青春期发育是人生的一个里程碑式的事件, 对于身体的塑形以及生理功能的成熟至关重要。而青春发育障碍不仅影响性成熟, 还影响了成年终身高、骨密度以及日后的生育功能等^[12]。有研究表明, SGA 状态可引起青春发育的提早发生, 主要以阴毛早现为标准^[9]; 而另有文献认为, SGA 的状态与青春启动的时间无相关性^[11], 但此文献认为 SGA 状态与青春启动时间提早与否结果有异, 可能与生后生活经济情况及西方人群和非西方人群差异有



A: organ coefficient of uterine; B: organ coefficient of ovary. CC: group of AGA female rats with postnatal normal diet; CS: group of AGA female rats with postnatal over-nutrition; IC: group of SGA female rats with postnatal normal diet; IS: group of SGA female rats with postnatal over-nutrition. ¹⁾ $P < 0.05$.

图2 各组大鼠不同发育周期子宫及卵巢脏器系数误差条形图
Fig. 2 Error bars of uterine and ovarian organ coefficient in rats of each group

表3 各组大鼠不同发育周期黄体数比较

Table 3 Comparisons of corpus luteum number of rats in each group $[(\bar{x} \pm s), n=6]$

Groups	PND21	PND35	PND45	PND75
CC	0	3.830±1.169	6.830±1.722	9.170±1.329
CS	0	5.830±1.169 ¹⁾	11.670±4.033 ²⁾	9.330±2.733
IC	0	3.000±1.265	5.000±1.549	7.000±2.366
IS	0	5.430±0.787 ³⁾	8.330±2.503	9.140±1.773

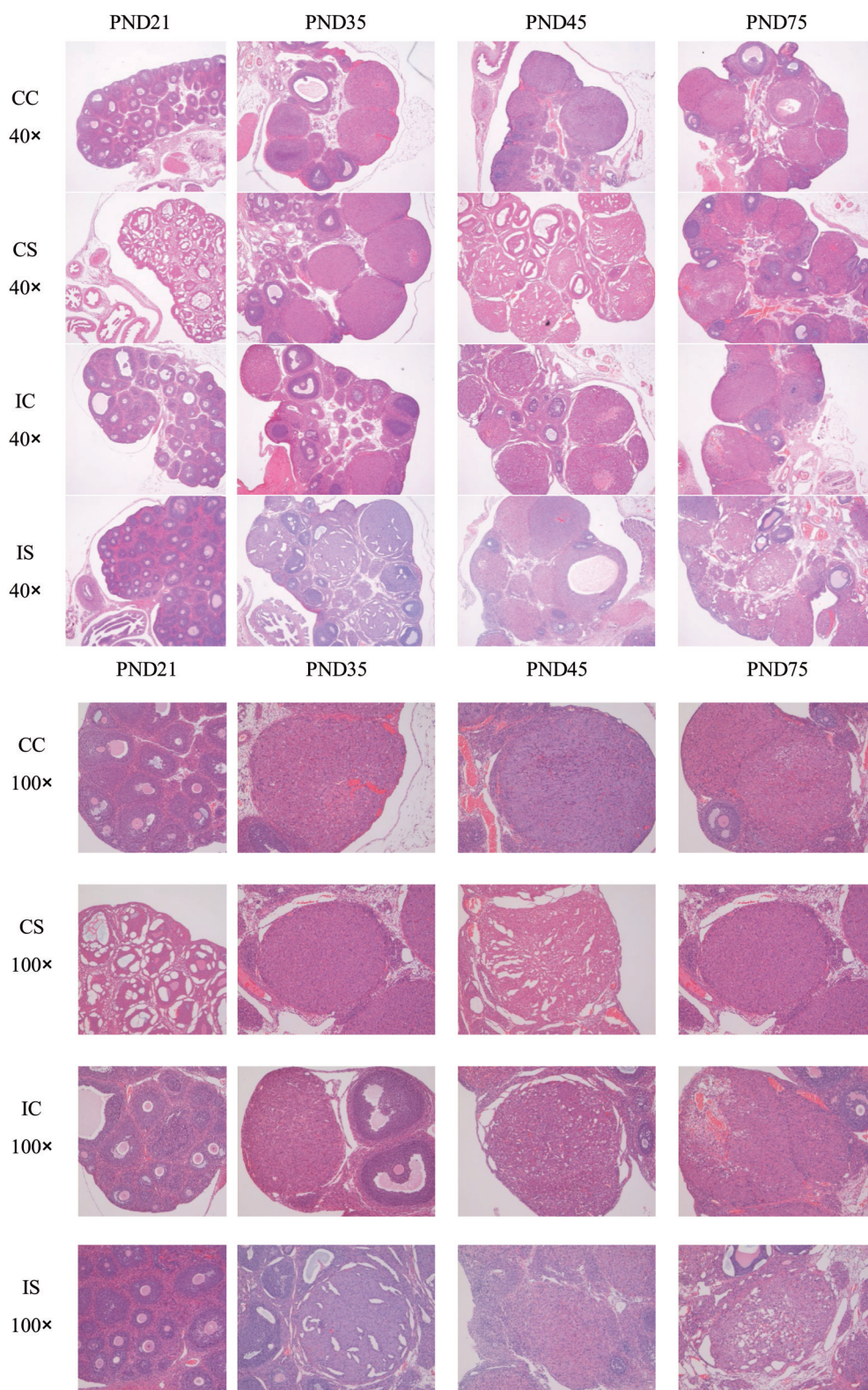
Four-group comparison $F=6.914$, $P=0.002$, Four time points comparison $F=139.199$, $P=0.000$, Group-time interaction $F=9.187$, $P=0.001$, Multiple comparisons: ¹⁾vs. Group CC $P=0.026$, ²⁾vs. Group CC $P=0.015$, ³⁾vs. Group CC $P=0.035$. CC: group of AGA female rats with postnatal normal diet; CS: group of AGA female rats with postnatal over-nutrition; IC: group of SGA female rats with postnatal normal diet; IS: group of SGA female rats with postnatal over-nutrition.

关。李冉等^[13]研究中亦表明,SGA患儿青春发育开始时间在不同研究中结果不同。因此,结论不一。多项研究表明,女性儿童合并肥胖者,与性早熟的发生具有相关性。且有研究表明女性儿童的性早熟,尤其合并肥胖者,有更大的可能性在成人期患上多囊卵巢综合征^[14],直接影响生育能力。

LH作用于卵巢,促进卵巢分泌性激素,同时促进卵巢成熟^[15],为临床评估患儿是否为中枢性性早熟的必要指标。FSH主要刺激卵巢卵泡的生长和成熟,也可诱导芳香化酶活性增加,促进雄激素转化为雌激素^[16]。卵巢为分泌E2的主要器官之一,而E2又可刺激子宫的发育,并对LH及FSH产生负反馈作用。在本研究中,各组大鼠性激素水平随着青春发育的进展,呈现逐渐升高趋势,与人类青春发育进展相似^[17]。器官脏器系数即器官湿质量与体质量的百分比,代表该器官的相对质量,剔除了自身质量对其的影响^[18]。本实验中,生后21 d到

35 d,子宫和卵巢相对质量均出现明显的增幅,即提示在该段时间,子宫与卵巢发育迅速,亦有文献提示性发育阶段性器官有较其他脏器优先发育的优势,以此维持繁衍^[19],与人类青春发育进程相似,从而提示该阶段为雌性发育启动时间。

另外,本研究采用哺乳期小窝模型^[20]及断乳后45%脂肪供能的高脂饲料^[21]的方法,创造生后营养过剩的条件。我们前期动物实验研究提示,生后营养过剩可能引起SGA大鼠出现阴门开启时间提前^[22]。无论是否为SGA,生后营养过剩的雌鼠在发育期出现LH升高,且阴门开启时间提前。据文献记载,大鼠阴门开启是大鼠青春发育启动的一关键指标^[23],阴门开启标志着大鼠进入青春发育,为青春发育的启动点,类同于人类的第二性征的出现。临床上发现,基础LH水平在中枢性性早熟早期与外周性性早熟存在重叠,即需要敏感性更高的检测手段方能分辨出差异,性发育早期基础LH水平可



CC: group of AGA female rats with postnatal normal diet; CS: group of AGA female rats with postnatal over-nutrition; IC: group of SGA female rats with postnatal normal diet; IS: group of SGA female rats with postnatal over-nutrition. White light.

图3 各组不同发育周期卵巢形态

Fig. 3 Ovarian morphology in different developmental cycles of each group

无明显升高,但基础LH水平随着性发育的进展亦逐渐升高^[24]。因此,临床上基础LH高水平可提示性发育启动,而其低水平仍不能排除性发育启动^[25]。本研究中,四组大鼠在生后35 d时阴门已开启,E2水平明显升高(分别较同组未发育期时升高),子宫、卵巢发育迅速,卵巢出现成熟黄体(大鼠已出现排卵行为),即在该阶段,各组大鼠均已明确启动性发育。但生后营养过剩的两组雌鼠阴门开启时间提前,且生后35 d LH升高(较同期的两组正常喂养雌鼠升高,同时分别较同组未发育期的基础LH水平明显升高),成熟黄体数目较对照组高;而正常喂养的SGA雌鼠LH水平较低,且与同组未发育期的LH水平无差异,但E2水平较同组未发育期明显升高,子宫及卵巢相对质量亦均较同组未发育期时明显增加,其在生后45 d时的基础LH水平较同组生后21 d及35 d时升高,因此,考虑生后正常喂养的SGA雌鼠在生后35 d时,虽阴门已开启,但此时其初进入性发育,基础LH水平仍无明显升高。因此,无论是宫内发育迟缓还是宫内发育正常,生后营养过剩可引起性发育提前启动。另外,在生后35 d及45 d,两组生后营养过剩的雌鼠黄体数目较正常喂养的大鼠高,则进一步提示生后营养过剩引起青春发育的提前启动,且进展迅速。因此,我们推测,生后的营养状态是影响青春发育启动点和时间段的因素之一。

临床上,性早熟往往伴随着青春发育进展加速,性发育时间缩短的倾向。本研究中,生后营养过剩雌鼠在发育中后期至成年期之间,子宫相对质量下降,即提示该阶段子宫增长已接近性成熟水平,而体质量仍在增加,因而子宫脏器系数即子宫相对质量下降;而该阶段正常喂养的雌鼠子宫相对质量与前一发育周期无明显改变,即其与自身体质量成稳定比例稳步增加,则提示SGA与正常雌鼠生后营养过剩有提前结束性发育的倾向。

另外,在生后21 d、35 d及45 d时(成年前),SGA雌性大鼠生后正常喂养卵巢相对质量较低,即该阶段卵巢占自身体质量比例较正常雌鼠的低,但成年时可追上正常大鼠;有研究认为SGA由于宫内长期营养不良,心脑血管优先供血导致其他器官发育不良,并提出SGA易出现卵巢储备不良的现象^[26]。也有文献提示,SGA的患儿在宫内可调整自身代谢模式适应长期慢性营养不良,生后亦可完成生长及发育追赶^[27]。我们推测,SGA生后进行普通喂养,可通过自身代谢调整,完成生长发育追赶。由于SGA在宫内时卵巢等非优势器官发育受到限制,生后功能受到影响,可能引起本研究中出现成年前卵巢发育较正常迟缓的情况。机制尚不明确,需要进一步研究。

综上所述,可得出以下结论:生后营养过剩可诱发性早熟,需警惕临床营养过剩女性患儿的性早熟倾向,密切监测,及时干预。

参考文献

- [1] Nordman H, Jääskeläinen J, Voutilainen R. Birth size as a determinant of cardiometabolic risk factors in children[J]. *Horm Res Paediatr*, 2020, 93(3): 144-153.
- [2] Abali S, Beken S, Albayrak E, et al. Neonatal problems and infancy growth of term SGA infants: does "SGA" definition need to be re-evaluated? [J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 660111.
- [3] Nam HK, Lee KH. Small for gestational age and obesity: epidemiology and general risks[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2018, 23(1): 9-13.
- [4] Miao H, Li B, Li W, et al. Adverse birth outcomes in Guangdong province, China, 2014-2017: a spatiotemporal analysis of 2.9 million births [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(11): e030629.
- [5] Lee AC, Katz J, Blencowe H, et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010 [J]. *Lancet Glob Health*, 2013, 1(1): e26-36.
- [6] Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, et al. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2016, 60(2): 163-172.
- [7] Eugster EA. Update on precocious puberty in girls [J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2019, 32(5): 455-459.
- [8] Huang H, Liu L, Su S, et al. Self-consciousness and depression in precocious pubertal children [J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(5): 3000605211020227.
- [9] Verkauskiene R, Petraitiene I, Albertsson Wikland K. Puberty in children born small for gestational age [J]. *Horm Res Paediatr*, 2013, 80(2): 69-77.
- [10] Hvidt JJ, Brix N, Ernst A, et al. Size at birth, infant

- growth, and age at pubertal development in boys and girls[J]. *Clin Epidemiol*, 2019, 11: 873-883.
- [11] Hui LL, Leung GM, Wong MY, et al. Small for gestational age and age at puberty: evidence from Hong Kong's "Children of 1997" birth cohort[J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 176(9): 785-793.
- [12] Calcaterra V, Cena H, Regalbuto C, et al. The role of fetal, infant, and childhood nutrition in the timing of sexual maturation[J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 419.
- [13] 李冉, 陈适, 朱惠娟, 等. 从临床诊疗指南及专家共识角度看小于胎龄儿的诊断和治疗[J]. *基础医学与临床*, 2017, 37(12): 1756-1760.
- Li R, Chen S, Zhu HJ, et al. Diagnosis and treatment of small-for-gestational-age infants based on clinical practice guideline and expert consensus [J]. *Basic & Clin Med*, 2017, 37(12): 1756-1760.
- [14] Sultan C, Gaspari L, Kalfa N, et al. Clinical expression of precocious puberty in girls [J]. *Endocr Dev*, 2012, 22: 84-100.
- [15] Sand E, Bergvall M, Ekblad E, et al. Expression and distribution of GnRH, LH, and FSH and their receptors in gastrointestinal tract of man and rat[J]. *Regul Pept*, 2013, 187: 24-28.
- [16] 杜敏联. 青春期内分泌学(1版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- Du ML. *Adolescence endocrinology (1st Edition ed)* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006.
- [17] Chan MK, Seiden-Long I, Aytakin M, et al. Canadian laboratory initiative on pediatric reference interval database (CALIPER): pediatric reference intervals for an integrated clinical chemistry and immunoassay analyzer, Abbott ARCHITECT ci8200 [J]. *Clin Biochem*, 2009, 42(9): 885-891.
- [18] Yang R, Wang YM, Zhang L, et al. Prepubertal exposure to an oestrogenic mycotoxin zearalenone induces central precocious puberty in immature female rats through the mechanism of premature activation of hypothalamic kisspeptin-GPR54 signaling [J]. *Mol Cell, Endocrinol*, 2016, 437: 62-74.
- [19] Petraitiene I, Valuniene M, Jariene K, et al. Sex hormones, gonad size, and metabolic profile in adolescent girls born small for gestational age with catch-up growth[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2020, 33(2): 125-132.
- [20] 余婧, 朱顺叶, 唐本玉, 等. 生命早期不同营养状态对大鼠体质量及下丘脑 mTOR 表达的影响[J]. *新医学*, 2015, (6): 363-368.
- Yu J, Zhu SY, Tang BY, et al. Effect of different nutritional status during early life on the weight and hypothalamic mTOR expression in rats [J]. *New Med*, 2015, (6): 363-368.
- [21] 朱磊, 路瑛丽, 冯连世, 等. 不同配方高脂饲料构建 SD 大鼠肥胖模型的实验研究[J]. *中国运动医学杂志*, 2016, 35(7): 642-647.
- Zu L, Lu YL, Feng LS, et al. Experimental study on establishing obese model of male SD rat with different fat percentages in high-fat diet [J]. *Chin J Sports Med*, 2016, 35(7): 642-647.
- [22] 唐本玉, 陈丹纯, 郭蕾, 等. 宫内发育迟缓雌性仔鼠早期营养对生长追赶的影响[J]. *中山大学学报(医学版)*, 2019, 40(4): 532-539.
- Tang BY, Chen DC, Guo L, et al. Effects of early life nutritional status on weight catch-up growth, puberty initiation and obesity in female rats with intrauterine growth retardation [J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2019, 40(4): 532-539.
- [23] 袁羽昀, 沈健, 赵鋈. 肥胖与雌性幼龄 SD 大鼠青春发育提前的相关性[J]. *中国比较医学杂志*, 2015(9): 39-44.
- Yuan YY, Shen J, Zhao Y. Correlation of obesity and early puberty in immature female SD rats [J]. *Chin J Comparative Med*, 2015(9): 39-44.
- [24] Cheuiche AV, Da Silveira LG, De Paula LCP, et al. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review [J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(10): 3073-3087.
- [25] Lee HS, Park HK, Ko JH, et al. Utility of basal luteinizing hormone levels for detecting central precocious puberty in girls [J]. *Horm Metab Res*, 2012, 44(11): 851-854.
- [26] Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays [J]. *J Pediatr*, 1995, 127(1): 40-46.
- [27] Roth CL, Sathyanarayana S. Mechanisms affecting neuroendocrine and epigenetic regulation of body weight and onset of puberty: potential implications in the child born small for gestational age (SGA) [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2012, 13(2): 129-140.