

中国儿童青春期发育跨学科研究的优先领域

孙莹, 陶芳标

安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系/

出生人口健康教育部重点实验室/人口健康与优生安徽省重点实验室, 合肥 230032

【摘要】 青春期是童年期至成年期的过渡阶段, 且该过程受生物、社会和环境等多因素的影响, 其本身必然是跨学科范畴。本文简明梳理了青春期跨学科的发展及取得的部分进展, 提出青春期跨学科研究的 4 个优先策略: 基于队列探讨青春期发育的健康效应, 发育时相与发育速度同步研究, 重视遗传、表观遗传学与环境交互作用, 拓展男童青春期研究。提倡科学运用青春期跨学科研究成果, 在精细化研究的基础上, 将多学科知识纳入到青春期系统研究框架中, 互相补充和支持, 交叉创新再出发。

【关键词】 青春期发育; 学科间信息交流; 人群监测; 队列研究; 儿童

【中图分类号】 R 179 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-9817(2020)06-0801-04

Priorities in the interdisciplinary approach for research on puberty in China/SUN Ying, TAO Fangbiao. Department of Maternal, Child & Adolescent Health, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei(230032), China

【Abstract】 The topic of puberty is inherently interdisciplinary, given that it entails major biological, social, and macroenvironmental level influences and changes during the transition from childhood to adolescence. A short history of interdisciplinary work on puberty is first presented, followed by part of progress for interdisciplinary research that are important to puberty. We discuss four prioritized strategies for interdisciplinary research on puberty. Recommendation for tailoring current refined work toward integrating interdisciplinary knowledge into the systematic framework of puberty research is introduced, with cross-unit collaboration and innovations, as well as inspiration and mutual support are expected.

【Key words】 Adolescent development; Interdisciplinary communication; Population surveillance; Cohort studies; Child

青春期是童年期向成年期的过渡阶段, 在遗传和激素共同作用下生殖系统功能发育成熟, 这一过程受生物、社会和环境(家庭、学校和社邻)等多因素的影响, 单一学科很难充分阐释青春期发育的复杂性, 因此青春期研究本身必然是跨学科范畴, 涵盖青少年卫生、内分泌学、精神医学、心理学、脑科学、教育学、护理学等。

1 青春期跨学科研究的发展

青春期的跨学科研究可追溯至希腊学者。希腊著名的哲学家、历史学家和诗人柏拉图(公元前 427 年—公元前 347 年)认为, 人类青春期是大脑、行为和情绪的统一。但身心是否协调发育的观点争论了近 4 个世纪, 例如笛卡尔的二元论将身与心完全分离。20 世纪 60 年代, 青春期领域的研究仍呈二元化现象, 基于动物模型研究的学者强调身心发育中的生理观; 而基于人群研究的学者则强调身心发育的心理观, 将青春期视为非正常或病理性发育阶段。

直至 20 世纪 90 年代, 青少年发育研究者开始将青春期生理与心理变化整合为统一、全面的青春期与终身发育模型^[1]。学科融合为更深入认识青春期启动和发育进程中内分泌改变提供了机遇。与此同时, 部分国家建立了儿童青少年纵向研究, 深入探讨青春期生理与行为学变化及其对终身健康的影响。美国在 1994—1995 年选取全国有代表性的七至十二年级学生建立的国家青少年健康纵向研究(National Longitudinal Study of Adolescent Health, Add Health), 截止 2018 年已开展了 5 次入户访谈, 收集个体社会、环境、行为与生物学样本, 追踪至成年期, 被美国国立卫生研究院赞为“国家财富——美国最重要的健康研究之一。”^[2]。丹麦在 2009 年建立了哥本哈根青春期研究(Copenhagen Puberty Study), 包含横断面调查($n = 1\ 864$)与队列研究($n = 116$), 每隔 6 个月收集血液和尿液样本, 全面开展多种环境内分泌干扰物与激素水平的评估以及青春期遗传学与表观遗传学研究^[3]。

多个跨学科和转化研究将家庭干预、遗传学、神经科学和行为学进行整合, 促进了对青春期正常发育中社会、生物与环境影响因素的基础与应用研究, 摆脱了原先青春期非正常或病理性观点的局限思维, 拓展了青春期进化优势观和积极青少年发展观^[4]。近

【作者简介】 孙莹(1980—), 女, 安徽芜湖人, 博士, 教授, 主要研究方向为青少年发育与健康。

DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2020.06.001

年来,青春期研究者们开始将动物模型与人类研究、行为遗传学和神经科学进行充分整合,进一步推动青春期发育神经内分泌机制与表观遗传学机制的发展^[5]。

2 青春期跨学科研究取得的部分进展

当前青春期跨学科研究取得的进步主要在动物模型、遗传与表观遗传学、神经影像学、微生物组学、神经内分泌学等领域,展现了卓越的发展前景。

在以上丰硕的跨学科研究成果中,值得一提的是应激生物心理学研究对青春期跨学科研究的推波助澜效应。该领域是内分泌学、精神医学和神经生物学的多学科研究策略的典范。青少年应激开始于 20 世纪 90 年代末期青春期应激生理及下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴反应性与青春期内化症状、外化行为问题的关联研究^[6-7]。随后涌现出将青春期发育时相、应激、家庭功能联系在一起的多种理论,如 Ellis^[8] 提出采用包含社会心理加速理论(psychosocial acceleration theory)、父爱投资理论(paternal investment theory)等多种生命史理论解释环境因素对女童青春期发育的影响;Belsky 等^[9-10] 提出的童年期应激性环境与不安全型依恋会导致青春期发育提前效应存在不良环境的差别易感性(differential susceptibility to environmental influences),随后又补充了青少年对积极环境也存在个体差异的优势敏感性(vantage sensitivity),进一步完善了上述理论^[11]。

进入 21 世纪后,随着认知神经科学、影像学技术的进步,青春期脑发育及其对青少年及终身健康的影响效应成为另一个青春期跨学科研究的典范^[12-13]。该领域从 2000 年开始,以近乎 10 倍速度发展^[14],从关注青春期特定脑区变化特征,到呼吁关注脑联结及网络分析。同时青春期啮齿动物分子、细胞和神经生物学研究不断进展^[15-16],人群研究中肠道菌群、微小 RNAs 与神经免疫学领域的补充,继续拓展了对青少年脑发育及健康效应的认知^[17-19]。

青春期发育的遗传学研究展现了跨越式、前所未有的进步。2009 年 4 个独立全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)研究报道了青春期发育相关的遗传学变异^[20-23],目前已报道超过 400 个与月经初潮、女性乳房发育、生长突增、变声等青春期发育表型相关的单核苷酸多态性(SNPs)位点^[24-25]。通过跨学科研究,研究者认识到青春期发育受多基因调控,但遗传学变异仅能解释青春期发育 25% 的遗传风险;影响青春期的部分基因与肥胖、肺功能和激素敏感性卵巢癌、乳腺癌及睾丸癌间存在交叉,进一步证实青春期发育提前导致终身健康风险的分子遗传学基础^[24, 26-27]。

3 青春期跨学科研究的优先领域

为促进跨学科整合,青春期发育研究有必要从关注某一维度到同时关注多个研究维度的纵深拓展,包括遗传学、脑发育、内分泌和认知功能等。当前研究过于强调或优先考虑特定理论、技术、研究设计或作用机制,缺乏跨学科整合,研究结果的阐释可能具有局限性,无法展现全貌。相比之下,不同学科的融入、研究框架的拓展可促进更多科学问题和理论模型的涌现。青春期发育的复杂性为青春期研究方法学和统计学带来难题的同时,也提供了前景。未来研究应建立在儿童发育队列的基础上,关注青春期发育多种进程指标、探讨青春期健康问题的基因-环境交互作用,同时拓展男童的青春期研究。

3.1 基于队列探讨青春期发育的健康效应 除了利用现有资料外,还需要更多纵向设计的跨学科研究深入理解青春期发育的生命早期决定因素、青春期发育偏离的远期健康效应等。如青春期发育启动的界定是青春期研究的关键。但第二性征发育(阴毛、乳房、睾丸等)与性固醇浓度的改变(如雌二醇、雌酮、睾酮)常存在时滞性,第二性征的出现并不一定代表青春期 HPA 的启动^[28]。由此应鼓励开展随访研究,评估第二性征发育的同时,监测青春期相关的性激素水平,更客观地界定青春期发育启动,为我国儿童青春期发育启动前后性固醇浓度变化模式提供基础资料。青春期也是多种激素敏感性癌症发生风险的易感窗口期,目前仅美国的乳腺癌与环境研究项目(Breast Cancer and the Environment Research Program, BCERP)^[29]建立了女童青春期队列,持续观察至妊娠期和围绝经期,定期评估环境化学物暴露和乳腺结构与功能变化,为探索乳腺癌环境病因及其易感窗口期提供资料。

3.2 发育时相与发育速度同步研究 青春期发育时相(timing)主要是评估个体间发育差异,个体相对于群体发育提前、适宜和推迟;而青春期发育速度(tempo)则是关注个体内在发育进程^[30],相比于同龄人,青春期发育速度可表现为缓慢、正常和快速。在了解个体青春期发育速度的基础上,青春期发育时相的比较才有意义。青春期发育时相与发育速度是彼此独立的指标,后者未能得到充分研究的原因主要是欠缺青春期纵向队列数据以及分析模型。尽管当前多数学者选择使用简洁、易于解释的线性模型分析青春期发育数据,但青春期发育的多数指标遵循着非线性发育模式,如青春期身高发育呈现先加速后减速的过程。近年来,部分学者基于纵向数据,采用非线性生长模型估计青春期中点的峰值变化率,同时拟合青春期发育时相和发育速度^[31-32]。

3.3 重视遗传、表观遗传学与环境交互作用 应依托当前青春期发育遗传学研究成果,在特定多遗传和表

观遗传影响背景下探讨基因—环境交互。青春期发育的遗传学和表观遗传学机制也受到环境和代谢因素的影响。尽管青春期是高度受遗传学影响的表征,但明显受环境因素的调节,且环境压力包括不平衡膳食、昼夜活动失调、社会心理应激、环境污染物暴露等,表观遗传学的研究进一步促进了对这一复杂过程的理解。

3.4 拓展男童青春期研究 男童青春期发育缺乏较为客观的评价指标,目前常用身高增速高峰(PHV)与变声。这些指标通常在 Tanner IV 期前后出现,属于青春期晚期指标。由此,对于男童青春期发育时相意义的理解尚不充分。尽管涌现了一些新的评价技术,如测量头发样本中的激素^[33-34],但并不能直接反应青春期发育阶段,而且激素的效应不能等同于青春期的效应,且有研究发现男童青春期内分泌激素在到达 Tanner V 期后依然持续升高^[35]。因此开展男童的青春期研究,更应将青春期视为一种过程,而非断面的一个“事件”,需要多种方法、开展纵向随访,以揭示青春期发育时相和发育速度对男性身心健康的影响是否与女性不同。

4 展望

青春期不再单纯是生殖功能发育的过渡期,更是全方位发育转型期和可塑期,是实施干预逆转早期不良经历、改善健康轨迹的重要阶段,应被视为识别和促进终身健康发展重要的“机遇窗口期”(window of opportunity)。青春期本身是跨学科研究的经典领域,也涌现了多个成功的研究范例。但青春期个体行为模式与生物学模式的复杂性又给研究者带来了众多挑战。正如宾夕法尼亚州立大学的 Dorn 等呼吁青春期科学应成为一种“新的生物行为发育科学”^[36],积极借助、科学运用神经科学、内分泌学、遗传学、行为医学、社会医学等跨学科研究技术与理论模型,在精细化研究的基础上,将多学科知识纳入到青春期系统研究框架里,互相补充和支持,通过定量的手段、学科的交叉、全球的视野、系统的方法,创新再出发。

5 参考文献

- [1] KIPKE M D. Adolescent development and the biology of puberty; summary of a workshop on new research [M]. Washington (DC): National Academies Press (US), 1999.
- [2] HARRIS K M, HALPERN C T, WHITSEL E A, et al. Cohort profile: the National Longitudinal Study of Adolescent to Adult Health (Add Health) [J]. *Int J Epidemiol*, 2019, 48(5): 1415–1415.
- [3] AKSGLAEDE L, SØRENSEN K, PETERSEN J H, et al. Recent decline in age at breast development; the copenhagen puberty study [J]. *Pediatrics*, 2009, 123(5): 932–939.
- [4] CIOCANEL O, POWER K, ERIKSEN A, et al. Effectiveness of positive youth development interventions; a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Youth Adolesc*, 2017, 46(3): 483–504.

- [5] AYLWIN C F, TORO C A, SHIRTCLIFF E, et al. Emerging genetic and epigenetic mechanisms underlying pubertal maturation in adolescence [J]. *J Res Adolesc*, 2019, 29(1): 54–79.
- [6] SUSMAN E J, DORN L D, INOFF-GERMAIN G, et al. Cortisol reactivity, distress behavior, and behavioral and psychological problems in young adolescents; a longitudinal perspective [J]. *J Res Adolesc*, 1997, 7(1): 81–105.
- [7] GUNNAR M R, WEWERKA S, FRENN K, et al. Developmental changes in hypothalamus-pituitary-adrenal activity over the transition to adolescence: normative changes and associations with puberty [J]. *Dev Psychopathol*, 2009, 21(1): 69–85.
- [8] ELLIS B J. Timing of pubertal maturation in girls: an integrated life history approach [J]. *Psychol Bull*, 2004, 130(6): 920–958.
- [9] BELSKY J. Family experience and pubertal development in evolutionary perspective [J]. *J Adolesc Health*, 2011, 48(5): 425–426.
- [10] BELSKY J, PLUESS M. Beyond diathesis stress: differential susceptibility to environmental influences [J]. *Psychol Bull*, 2009, 135(6): 885–908.
- [11] PLUESS M, BELSKY J. Vantage sensitivity: individual differences in response to positive experiences [J]. *Psychol Bull*, 2013, 139(4): 901–916.
- [12] SPEAR L P. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2000, 24(4): 417–463.
- [13] DAHL R E. Adolescent brain development: a period of vulnerabilities and opportunities [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1021: 1–26. DOI: 10.1196/annals.1308.001.
- [14] SPEAR L P, SILVERI M M. Special Issue on the Adolescent Brain [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 70: 1–3. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.08.004.
- [15] CASEY B J, GLATT C E, LEE F S. Treating the developing versus developed brain: translating preclinical mouse and human studies [J]. *Neuron*, 2015, 86(6): 1358–1368.
- [16] ADRIANI W, LAVIOLA G. Commentary on the special issue "The Adolescent Brain": how can we run operant paradigms in a preclinical adolescent model? Technical tips and future perspectives [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 70: 323–328. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.028.
- [17] MCVEY NEUFELD K A, LUCZYNSKI P, SEIRA ORIACH C, et al. What's bugging your teen? The microbiota and adolescent mental health [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 70: 300–312. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.06.005.
- [18] RAO Y S, PAK T R. MicroRNAs and the adolescent brain: filling the knowledge gap [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 70: 313–322. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.06.008.
- [19] BRENHOUSE H C, SCHWARZ J M. Immunoadolescence: neuroimmune development and adolescent behavior [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 70: 288–299. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.05.035.
- [20] HE C, KRAFT P, CHEN C, et al. Genome-wide association studies identify loci associated with age at menarche and age at natural menopause [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(6): 724–728.
- [21] ONG K K, ELKS C E, LI S, et al. Genetic variation in LIN28B is associated with the timing of puberty [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(6): 729–733.
- [22] PERRY J R, STOLK L, FRANCESCHINI N, et al. Meta-analysis of genome-wide association data identifies two loci influencing age at menarche [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(6): 648–650.

能够达到评判性水准^[20]。笔者认为,症结之一在于缺乏精准性、个性化,传统的健康教育可以称为“公众化的健康教育”,大幅度提高健康素养的有效途径是进行“个性化的健康教育”。这就需要高素质的复合型人才,需要跨界健康与教育。

对于儿童青少年健康,有太多的问题需要防控,需要抓早抓小,需要按照程序、科学地开展。因此,家长的能力、理念很重要,专业人员的指导很关键。

3 参考文献

[1] 陶芳标.学校卫生的根本任务是实现学生健康全面覆盖[J].中国学校卫生,2020,41(1):1-4.

[2] 郭晶晶,焦莉萍,刘玮,等.渭南市部分县区生活饮用水中氟化物监测结果分析[J].中国卫生检验杂志,2018,28(5):1907-1909,1913.

[3] 杨芳,张霞,梁娜,等.山东省内陆碘缺乏地区甲状腺疾病患者碘营养状况分析[J].预防医学论坛,2017,23(8):620-622.

[4] 谢阳,朱元多,陶芳标.儿童青少年肥胖与母亲孕期邻苯二甲酸酯暴露[J].中国学校卫生,2019,40(9):1434-1437.

[5] 刘献萍,王智勇.邻苯二甲酸酯对儿童青少年健康的影响[J].预防医学论坛,2018,24(6):476-479.

[6] 张雷,严双琴,汪素美,等.童年期不良经历与青春期发育的前瞻性研究[J].中国学校卫生,2019,40(5):662-665,668.

[7] 林琳,赵连,王智勇,等.13~22岁学生健康饮食行为与家庭类型的关系分析[J].慢性病学杂志,2014,15(3):164-166.

[8] 于丽,王智勇,袁玉,等.13-22岁城市学生毒品沾染行为与3方

面家庭因素的关系[J].中国校医,2015,29(3):164-167.

[9] 宁时涛,王智勇,苑畅,等.13~22岁学生现在吸烟与家庭类型、母亲文化程度、父亲职业的关系[J].慢性病学杂志,2015,16(2):185-188.

[10] 王智勇,徐小冬,李瑞,等.学生精神压力与家庭因素之间的关系[J].中国学校卫生,2012,33(8):951-952,955.

[11] 张文辉,王智勇,王玉江,等.学生健康饮食行为与其母亲文化程度之间关系的探讨[J].预防医学论坛,2014,20(3):177-179.

[12] 王智勇,安庆玉,韩一楠,等.学生静态活动行为与父亲职业关系分析[J].中国学校卫生,2012,33(7):884-885.

[13] 陶芳标.学校卫生护航生命千天至生命万天儿童青少年健康[J].中国学校卫生,2018,39(1):1-5.

[14] 陶芳标.构建学校卫生金字塔[J].中国学校卫生,2017,38(1):2-4,9.

[15] 高鑫,王智勇,周祎,等.学生现在吸烟与学习成绩的关系分析[J].实用预防医学,2014,21(5):551-553.

[16] 王智勇,张文辉,安庆玉,等.辽宁省高中生不良饮食行为流行现状[J].中国学校卫生,2013,34(11):1361-1362.

[17] 王宏伟,林成汤,王智勇,等.辽宁省学生伤害与学习成绩关系[J].中国学校卫生,2013,34(8):911-912,915.

[18] 王智勇,董毅.三级预防防控近视眼病与糖尿病眼病[J].中国公共卫生管理,2015,31(1):97-99.

[19] 张欣.精准医学时代下儿少卫生学面临的机遇和挑战[J].中国学校卫生,2017,38(4):481-482.

[20] 余小鸣.学校健康教育与儿童青少年健康素养的促进[J].中国学校卫生,2013,34(8):897-899.

收稿日期:2020-01-30;修回日期:2020-03-04

(上接第 803 页)

[23] SULEM P, GUDBJARTSSON D F, RAFNAR T, et al. Genome-wide association study identifies sequence variants on 6q21 associated with age at menarche[J]. Nat Genet, 2009, 41(6): 734-738.

[24] DAY F R, THOMPSON D J, HELGASON H, et al. Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk[J]. Nat Genet, 2017, 49(6): 834-841.

[25] PERRY J R, DAY F, ELKS C E, et al. Parent-of-origin-specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche[J]. Nature, 2014, 514(7520): 92-97.

[26] GILL D, BREWER C F, DEL GRECO M F, et al. Age at menarche and adult body mass index: a Mendelian randomization study[J]. Int J Obes (Lond), 2018, 42(9): 1574-1581.

[27] GILL D, SHEEHAN N A, WIELSCHER M, et al. Age at menarche and lung function: a Mendelian randomization study[J]. Eur J Epidemiol, 2017, 32(8): 701-710.

[28] BIRO F M, HUANG B, CHANDLER D W, et al. Impact of pubertal maturation and chronologic age on sex steroids in peripubertal girls[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(7): 2971-2977.

[29] TERRY M B, MICHELS K B, BRODY J G, et al. Environmental exposures during windows of susceptibility for breast cancer: a framework for prevention research[J]. Breast Canc Res, 2019, 21(1): 96.

[30] RAM N, GERSTORF D. Methods for the study of development-develop-

ping methods: introduction to a special issue of research in human development[J]. Res Hum Dev, 2009, 6(2/3): 61-73.

[31] BELTZ A M, CORLEY R P, BRICKER J B, et al. Modeling pubertal timing and tempo and examining links to behavior problems[J]. Dev Psychol, 2014, 50(12): 2715-2726.

[32] CASTELLANOS-RYAN N, PARENT S, VITARO F, et al. Pubertal development, personality, and substance use: a 10-year longitudinal study from childhood to adolescence[J]. J Abnorm Psychol, 2013, 122(3): 782-796.

[33] MUNDY L K, SIMMONS J G, ALLEN N B, et al. Study protocol: the Childhood to Adolescence Transition Study (CATS)[J]. BMC Pediatr, 2013, 13: 160. DOI: 10.1186/1471-2431-13-160.

[34] WANG W, MOODY S N, KIESNER J, et al. Assay validation of hair androgens across the menstrual cycle[J]. Psychoneuroendocrinology, 2019, 101: 175-181. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.10.029.

[35] BRAAMS B R, VAN DUIJVENVOORDE A C, PEPPER J S, et al. Longitudinal changes in adolescent risk-taking: a comprehensive study of neural responses to rewards, pubertal development, and risk-taking behavior[J]. J Neurosci, 2015, 35(18): 7226-7238.

[36] DORN L D, SUSMAN E J. The new biobehavioral developmental science of puberty[J]. J Res Adolesc, 2019, 29(1): 4-8.

收稿日期:2020-02-25;修回日期:2020-02-28