

童年期体质量指数轨迹多基因遗传风险与青春期发育启动的前瞻性关联研究

方姣¹, 张丹丹¹, 袁静怡¹, 陶芳标^{1,2,3}, 孙莹^{1,2,3}

1. 安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系, 合肥 230032;

2. 出生人口健康教育部重点实验室; 3. 人口健康与优生安徽省重点实验室

【摘要】目的 探讨童年期体质量指数(BMI)轨迹与多基因遗传风险对男女童青春期发育启动的影响,为儿童青春期发育偏离早期干预策略提供参考依据。**方法** 选择蚌埠市2所城区小学的1263名一至三年级学生,建立儿童生长发育队列。于2016年3月进行基线调查,2017—2019年分别开展随访调查,共纳入997名学生,包括身高、体重,计算BMI、女童乳房Tanner分期和男童睾丸容积。采用群组轨迹模型识别童年期BMI生长轨迹,使用加速失效时间模型分析童年期BMI轨迹对男女童青春期发育启动的影响。根据测得的17个青春期相关SNP计算多基因遗传风险。**结果** BMI轨迹分为3类,分别为持续正常组、持续超重组和持续肥胖组。控制协变量后,仅在低青春期发育多基因遗传风险评分(PRS)组男童中观察到与持续正常组相比,持续肥胖儿童睾丸发育年龄延迟6.10个月(校正后 $TR=1.05, P=0.04$)。与持续正常组相比,具有低PRS和中等PRS的女童持续超重或肥胖分别与乳房启动年龄提前3.42和6.84个月有关(校正后 TR 值分别为0.97和0.94, P 值均 <0.01);具有中等PRS的女童持续超重或肥胖分别与乳房启动年龄提前6.72和8.96个月有关(校正后 TR 值分别为0.94和0.92, P 值均 <0.01);在高PRS的女童中,发现持续超重或肥胖儿童乳房启动年龄提前更多,分别为10.80和12.96个月(校正后 TR 值分别为0.90和0.88, P 值均 <0.01)。**结论** 持续超重和肥胖与女童乳房发育提前有关,而持续肥胖与低遗传风险男童睾丸发育延迟有关。

【关键词】 人体质量指数;基因;青春期发育;前瞻性研究;儿童

【中图分类号】 R 179 Q 39 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-9817(2020)06-0824-06

Prospective association of childhood BMI trajectory and polygenic genetic risk with puberty timing/FANG Jiao, ZHANG Dandan, YUAN Jingyi, TAO Fangbiao, SUN Ying. Department of Maternal, Child & Adolescent Health, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei (230032), China

【Abstract】 Objective To examine pubertal timing across body mass index (BMI) trajectory under polygenic susceptibility in boys and girls, and to provide a reference basis for children's adolescent development deviation form early intervention strategies. **Methods** All the participants were recruited from 1 to 3 grade in 2016 from 2 Bengbu primary school and were followed up for 3 consecutive years. The study comprised 997 children (418 boys) with available data for height, weight, BMI, breast Tanner stages and testicular volume annually. The polygenic risk score (PRS) was computed based on 17 SNPs derived from published genome-wide association studies for early pubertal timing. Group-based trajectory model (GBTM) was used to identified BMI trajectory in children. Accelerated failure time model (AFT) was used to examine associations of different BMI trajectory and polygenic risk with pubertal development in boys and girls. **Results** Classes of BMI trajectory were persistently healthy weight, persistently overweight and persistently obesity. Adjusted concomitant variables, boys with persistently obesity exhibited 6.10-mo delay of testicular volume in low polygenic risk group (adjusted $TR=1.05, P=0.04$). Compared with the girls in persistently healthy weight group, the girls with low PRS were persistently overweight or obesity, which was associated with thelarche age 3.42 and 6.84-mo earlier, respectively (adjusted $TR=0.97, 0.94, P<0.01$). Persistently overweight or obesity in girls with moderate PRS was associated with an earlier age of thelarche timing of 6.72 and 8.96-mo, respectively (adjusted $TR=0.94, 0.92, P<0.01$). At high PRS groups, the persistently obese girls were found to have a more advanced age (10.80 and 12.96-mo, respectively) of thelarche (adjusted $TR=0.90, 0.88, P<0.01$). **Conclusion** Persistently overweight and obesity is associated with early thelarche in girls, but persistently obesity may increase delayed puberty risk in boys with low polygenic risk.

【Key words】 Body mass index; Genes; Adloescent development; Prospective studies; Child

青春期发育时相偏离与终身健康结局相关,包括成年期肥胖、2型糖尿病、高血压和癌症等^[1-2]。青春期启动年龄存在较大的个体差异,不仅由遗传因素控制,也受诸多内部和外部因素影响,其中代谢或营养信号尤为突出。童年期超重、肥胖以及体质量指数(body mass index, BMI)变化轨迹在青春期启动与进展

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81872638);安徽省自然科学基金杰青项目(1908085J26)。

【作者简介】 方姣(1993-),女,安徽池州人,在读硕士,主要研究方向为儿童青少年卫生。

【通讯作者】 孙莹, E-mail: yingsun@ahmu.edu.cn。

DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2020.06.007

过程中起着重要的作用^[3-4]。

20 世纪 70 年代,“临界体重”假说与随后早产儿生长发育研究和进食障碍流行病学研究均提供了“青春期发育时相与早期生长”关联的线索^[2-3,5]。丹麦青春期研究发现,男童变声和女童月经初潮提前经历了童年期 BMI 的快速增长^[6-7]。国内一项研究提示,婴幼儿期 BMI 轨迹与青春期发育提前存在关联^[8],但童年期 BMI 轨迹与男女童青春期发育时相是否存在关联,及其性别差异值得研究。

本研究基于蚌埠市已建立的儿童生长发育前瞻性队列,结合青春期发育的客观评价指标(女童乳房发育、男童睾丸容积),控制青春期发育多基因遗传风险,探讨童年期 BMI 轨迹与男女童青春期发育启动的前瞻性关联,为儿童青春期发育偏离早期干预策略提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 对象 使用来自安徽省已建立的儿童生长发育队列的数据,基线(2016 年, T1)采取整群抽样方法招募了蚌埠市 2 所小学一至三年级学生($n=1\ 263$)。排除标准包括经确诊患有器质性病变、患有慢性疾病、使用糖皮质激素类药物的学生。分别于 2017 年(T2)、2018 年(T3)和 2019 年(T4)每年 3 月份进行随访调查。通过父母问卷与每年测量所有儿童的身高、体重和青春期发育(女童乳房发育 Tanner 分期和男童睾丸容积)进行数据收集。在 T2 阶段采集儿童口腔拭子样本,并进行 DNA 提取和基因分型检测,除去问卷不合格、未提供口腔拭子样本以及 DNA 浓度不足者,共 1 009 名儿童继续进行 T3 阶段的随访调查。其中除去 12 名儿童 DNA 检测无效,在 T4 阶段最终纳入 997 名儿童进行分析(男生 418 名,女生 579 名)。Wave 1 时学生年龄 6~10 岁,平均年龄(8.0 ± 0.8)岁。本研究提供了调查对象父母签署的书面知情同意,并获得了安徽医科大学伦理委员会的审批(批号:20160112)。

1.2 研究指标

1.2.1 一般信息 通过父母问卷报告家庭和早期出生相关指标,包括儿童出生日期、性别、0~6 个月喂养方式(纯母乳、配方奶和混合喂养)、分娩方式(自然分娩和剖宫产)、孕周(≥ 37 周和 < 37 周)、出生体重、父母身高和体重、父母教育程度(初中及以下,高中或高职,专科,本科及以上)、家庭月收入等。

1.2.2 体格检查 采用身高体重一体机测量仪进行身高和体重测量,使用时放置在平稳地面上,并进行

校准。提醒受试者穿着轻便、脱去鞋子和头顶的饰物,站立体重计踏板中央,背对立柱保持身体平稳、自然挺直躯干,头部摆正,双目水平看向前方、双臂自然垂于身体两侧,双脚并拢,足尖呈 60° 的夹角,足跟、骶骨以及两肩胛骨中点连线成“三点一线”,平行于立柱。测量者站在侧面,轻压水平压板与被测者头部接触,眼睛与水平板平视读取身高数据,精确到 0.1 cm,测量误差 < 0.5 cm;根据显示屏上指针指向的刻度进行体重读数,精确到 0.1 kg,测量误差不超过 0.1 kg。重复测量 2 次,取平均值,以体重(kg)/[身高(m)]² 公式计算 BMI 值。

1.2.3 青春期发育 由儿科内分泌专业研究生采用视诊与触诊结合的方法,依据 Tanner 分期标准(I~V 期)^[9]及标准图谱评价女童乳房发育。女生乳房 Tanner 分期达到 II 期及以上表示开始发育;采用 Prader 睾丸模型测量法^[10]测量睾丸容积,睾丸容积 ≥ 4 mL 界定为青春期发育^[11]。

1.2.4 口腔拭子收集与 DNA 检测

1.2.4.1 口腔拭子收集 调查员使用 iClean 口腔拭子采集器收集儿童口腔颊细胞,取样前 30 min 不要吃东西,不喝饮料,采样前嘱儿童清水漱口 10 s。调查员手持口腔采样棉签伸进儿童口腔一侧,在内壁黏膜上下移动刮拭 10~15 次,力度适中,紧贴口腔内壁黏膜,确保采样拭子头部各处都能蘸取口腔黏膜脱落细胞;按照同样方法,在口腔内壁另一侧进行采集。完成后,将棉签放入采样试管内,在有折断标记的地方折断采样棉签手柄,盖上采样试管盖,最后取出条形码贴于采样试管盖与管子的衔接处。回收后的口腔拭子采集管,密封带装好,常温保存并及时送检^[12]。

1.2.4.2 DNA 检测 通过 PCR-RFLP 和 Real-Time PCR 技术从口腔颊拭子中提取 DNA,并使用 Sequeom MassArray 靶向基因分型系统进行基因分型和 SNP 选择,平均一致率为 98.8%。基于 32 个全基因组关联研究(GWAS)与 87 802 名欧洲血统女性的联合分析中得到的有统计学显著性的青春期发育相关位点^[13-14],研究选取了 20 个与男童声音破裂和月经初潮年龄提前相关的单核苷酸多态性(SNPs)位点。排除 3 个最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF) $< 5\%$ 的 SNP 后,最终得到 17 个青春期相关 SNP 位点,并计算青春期发育多基因遗传风险评分(PRS)为各个 SNP 相应 SNPs 的个数之和。

1.3 统计分析 采用 EpiData 3.1 软件进行数据的双录入。使用 Stata 14.0 软件进行统计分析,采用群组发展模型(group-based trajectory model, GBTM)拟合男女

童 BMI 发展轨迹,并根据贝叶斯信息准则 (Bayesian Information Criterion, *BIC*)、调整后的 *BIC* (*aBIC*)、赤池信息准则 (Akaike Information Criterion, *AIC*)、对数似然数 (*loglik*, *LL*) 等指标评价模型拟合程度。采用方差分析比较男女童发育状态在不同 BMI 轨迹分组中的差异,并进行事后检验。采用加速失效时间模型进行生存分析,检验 BMI 轨迹与青春期发育的关联,控制青春期发育遗传风险评分、年龄、家庭经济状况、父母 BMI、教育程度、0~6 个月喂养方式、孕周、出生体重。分别评估女童乳房发育和男童睾丸发育,基线评价已发育的儿童,即左截尾,根据“中国儿童青春期发育协作组”制定男女童青春期第 3 百分位年龄 (乳房和睾丸容积) 为观察开始时间,基线调查年龄为观察终止时间。基线评价未发育的儿童,观察期为基线年龄至随访期间青春期启动的年龄,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基本情况 根据模型拟合评价指标 (表 1),将男、女童童年期 BMI 轨迹分为 3 个类别 (表 2),分别为持续正常组 (469 名)、持续超重组 (363 名) 和持续肥胖组 (165 名)。基线 (T1) 有 37.1% 的女童乳房发育已启动,0.7% 的男童睾丸发育;T4 有 91.7% 的女童乳房已发育,男童睾丸发育比例为 53.6%。

表 1 拟合 BMI 轨迹群组发展模型评价指标

性别	观察时间	人数	<i>BIC</i> 值	<i>sBIC</i> 值	<i>AIC</i> 值	<i>LL</i> 值
女	T2	579	-4 553.23	4 535.90	-4 481.38	-4 456.38
	T3	579	-4 525.76	-4 504.96	-4 439.54	-4 409.54
	T4	579	-4 517.32	-4 493.06	-4 416.74	-4 381.74
男	T2	418	-3 501.21	-3 483.88	-3 408.43	-3 433.43
	T3	418	-3 541.24	-3 527.38	-3 467.03	-3 487.03
	T4	418	-3 460.24	-3 439.45	-3 378.92	-3 348.92

表 2 不同性别儿童各年龄段 BMI 发展轨迹/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)

性别	队列随访年龄/岁	持续正常	持续超重	持续肥胖
男	7	16.03±1.23	18.67±1.58	22.89±2.47
	8	16.03±1.15	19.58±1.53	23.98±1.95
	9	16.18±1.28	20.33±1.85	25.18±2.42
	10	16.61±1.58	21.02±1.75	26.15±1.96
	11	16.80±1.65	21.65±1.62	27.04±2.11
女	7	15.50±1.08	18.10±1.26	21.41±1.59
	8	15.63±1.15	18.69±1.57	22.54±1.76
	9	15.73±1.29	19.22±1.48	23.32±1.80
	10	16.03±1.45	20.11±1.51	24.47±1.96
	11	16.73±1.53	20.69±1.63	25.52±2.38

2.2 随访过程中不同 BMI 轨迹男女童青春期发育情况 不同 BMI 轨迹与男女童青春期发育的关联存在性别差异。基线调查中,持续超重和肥胖组女童乳房发育 Tanner 分期平均值高于持续正常组,差异有统计学意义 ($P<0.01$);男童中观察到差异无统计学意义 ($P>0.05$)。T4 显示,持续超重和肥胖组女童乳房发育 Tanner 分期平均值高于持续正常组,差异有统计学意义 ($P<0.01$);男童中观察到持续肥胖组平均睾丸容积大于持续正常组,差异有统计学意义 ($P<0.01$)。见表 3。

表 3 不同 BMI 轨迹的男女童基线和随访过程中发育情况和遗传风险评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	人数	女童			男童			
		基线乳房 Tanner 分期	随访乳房 Tanner 分期	青春期遗传 风险评分	基线睾丸 容积/mL	随访睾丸 容积/mL	青春期遗传 风险评分	
持续正常组	269	1.18±0.38	2.91±1.25	14.99±2.54	200	1.61±0.66	4.37±2.73	14.97±2.22
持续超重组	213	1.46±0.53	3.75±1.10	15.76±2.56	150	1.68±0.67	5.12±4.22	15.15±2.21
持续肥胖组	97	1.84±0.57	3.75±1.10	16.09±2.81	68	1.74±0.77	6.63±5.71	15.49±2.20
<i>F</i> 值		70.18	37.17	8.77		1.10	8.43	6.87
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01		0.33	<0.01	<0.01

2.3 不同 BMI 轨迹和遗传风险等级与男女童青春期发育启动年龄的关联 青春期相关多基因遗传风险评分与 BMI 轨迹对男女童青春期发育没有交互作用 (P 值均 >0.05)。结果显示,每增加 1 个青春期发育相关等位基因,女童乳房 Tanner 分期增加 0.65 个单位 ($P=0.02$)。BMI 轨迹每增加 1 个单位,女童乳房 Tanner 分期增加 1.28 个单位 ($P=0.01$)。

女童乳房启动和男童睾丸发育比例因 BMI 轨迹和青春期遗传风险等级不同而不同,表 4 显示,控制年龄、父母 BMI、家庭经济收入、出生体重、早期喂养方

式、分娩方式、父母教育程度、肥胖多基因遗传风险后,与低 PRS 儿童相比,中等 PRS 男童睾丸发育年龄提前 2.46 个月,高 PRS 的女童乳房启动和男童睾丸发育年龄分别提前 5.45 (校正后 $TR=0.95, P<0.01$) 和 3.69 个月 (校正后 $TR=0.97, P=0.03$)。与持续正常的 BMI 轨迹儿童相比,持续超重和持续肥胖的女童乳房启动年龄分别提前 6.72 和 8.96 个月 (校正后 TR 分别为 0.94 和 0.92, $P<0.01$);男童中持续超重或肥胖与睾丸容积发育关联无统计学意义 (校正后 $TR=1.00, P$ 值均 >0.05)。

表 4 遗传风险与 BMI 轨迹对男女童青春期发育启动影响的 AFT 生存分析

变量		女童乳房 Tanner 分期 II 期			男童睾丸容积 ≥4 mL		
		人数	中位年龄/岁	TR 值(95%CI)	人数	中位年龄/岁	TR 值(95%CI)
多基因遗传风险	低风险	145	9.08	1.00	101	10.25	1.00
	中等风险	293	8.83	0.99(0.97~1.02)	254	10.17	0.98(0.95~0.99)*
	高风险	141	8.58	0.95(0.93~0.97)**	63	10.08	0.97(0.94~0.99)*
BMI 轨迹	持续正常	269	9.33	1.00	200	10.08	1.00
	持续超重	213	8.67	0.94(0.92~0.95)**	150	10.17	1.00(0.98~1.03)
	持续肥胖	97	8.50	0.92(0.88~0.93)**	68	10.21	1.00(0.97~1.03)

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

2.4 不同 BMI 轨迹对乳房发育启动和睾丸发育年龄的影响 控制年龄、父母 BMI、家庭月经济收入、出生体重、喂养方式、分娩方式、孕周、父母教育程度以及肥胖多基因遗传风险后,仅在低 PRS 组男童中观察到了不同 BMI 轨迹的影响,与持续正常组相比,持续肥胖儿童睾丸发育年龄延迟 0.10 个月(校正后 $TR = 1.05, P = 0.04$)。在中等或高 PRS 组未观察到不同 BMI 轨迹的睾丸发育年龄差异有统计学意义(P 值均 > 0.05)。见表 5。

与持续正常组女童相比,具有低 PRS 和中等 PRS 的女童持续超重或肥胖分别与乳房启动年龄提前 3.42 和 6.84 个月有关(校正后 TR 分别为 0.97 和 0.94, P 值均 < 0.05);具有中等 PRS 的女童持续超重或肥胖分别与乳房启动年龄提前 6.72 和 8.96 个月有关(校正后 TR 分别为 0.94 和 0.92, P 值均 < 0.01);在高 PRS 的女童中,发现持续超重或肥胖儿童乳房启动年龄提前更多,分别为 10.80 和 12.96 个月(校正后 TR 分别为 0.90 和 0.88, P 值均 < 0.05)。见表 5。

表 5 BMI 轨迹对男女童青春期发育启动影响的 AFT 生存分析

多基因遗传风险 与 BMI 轨迹	人数	女童乳房 Tanner 分期 II 期		人数	男童睾丸容积 ≥4 mL	
		中位年龄/岁	TR 值(95%CI)		中位年龄/岁	TR 值(95%CI)
低风险	145	9.08		101	10.25	
	持续正常	82	9.50	47	10.17	1.00
	持续超重	43	9.08	42	10.33	1.03(0.99~1.07)
	持续肥胖	20	8.67	12	10.50	1.05(1.01~1.09)*
中等风险	293	8.83		254	10.17	
	持续正常	143	9.33	123	10.08	1.00
	持续超重	114	8.67	88	10.17	1.00(0.97~1.02)
	持续肥胖	36	8.50	43	10.21	0.98(0.95~1.01)
高风险	141	8.58		63	10.08	
	持续正常	44	9.00	30	9.88	1.00
	持续超重	56	8.17	20	10.08	0.98(0.93~1.02)
	持续肥胖	41	7.83	13	10.17	0.97(0.91~1.04)

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

3 讨论

本研究依托于儿童生长发育队列,通过 3 年连续随访调查评估男女童青春期发育(女童乳房 Tanner 分期和男童睾丸容积),并识别童年期不同 BMI 发展轨迹,发现 BMI 轨迹独立于遗传因素影响青春期发育启动,且较遗传因素有更大的效应值。在控制青春期相关遗传因素后,结果显示,在遗传易感性较低的儿童中,童年期 BMI 发展轨迹持续肥胖对男童青春期启动(睾丸容积 ≥ 4 mL)具有延迟效应;而在不同遗传背景下,持续超重和肥胖对女童青春期启动(乳房 Tanner 分期 \geq II 期)均具有提前效应,且随着遗传易感性增加而增加。

较高的 BMI 和青春发动时相提前之间关联在女童中具有较为一致的研究结论。1974 年,“临界体重”假说提示女童青春期启动取决于一定数量的体脂^[15]。最近一项基于美国队列的年度随访研究发现,童年期 BMI-SDS 与青春期阴毛初现和月经初潮年龄的呈负相关^[16]。Holmgren 等^[17]针对 GrowUp1990 哥德堡出

生队列的 1 901 名儿童研究发现,与正常体重女童相比,超重和肥胖女童青春期启动年龄分别提前 3.5 和 3.0 个月。Biro 等^[18]针对纽约、辛辛那提等地区的 6~8 岁女童进行了 0.5~1 年的纵向研究,探讨了乳房发育的启动年龄,结果证实高 BMI 可以预测女童在较小的年龄达到乳房发育 II 期,且 BMI-Z 分与月经初潮、乳房发育、青春期生长突增等里程碑均存在关联^[19-21]。本研究结合青春期发育提前相关遗传因素研究发现,尽管交互分析无统计学意义,但女童青春期遗传易感性与较高的 BMI 发展轨迹存在潜在的共同效应。随着遗传风险等级的增加,超重和肥胖致女童乳房启动年龄提前的影响作用越强。与低遗传易感性持续正常 BMI 发展轨迹的女童相比,具有高遗传易感性的持续超重女童乳房启动年龄提前近 10 个月,持续肥胖女童乳房启动年龄提前 1 年多。

男童 BMI 和青春发动年龄之间的关联存在争议。有证据显示,较高的儿童 BMI 与青春期启动提前或进展更快有关^[22-23]。来自哥本哈根青春期研究的

1 528 名 5.8~19.8 岁健康白人男童 0.5 年一次的调查显示,青春期发育(睾丸容积)年龄的长期下降趋势归因于 BMI 的持续上升^[24]。近年来,关于男童青春期启动对比结果的可能解释提示,BMI 与男童青春期启动存在非线性相关(呈 J 形关联)^[25]。Crocker 等^[26]发现,BMI-Z 分高与男童睾丸容积较小有关。Lee 等^[27]关于 6~16 岁男童生殖器 Tanner 分期和睾丸容积的横断面和纵向研究发现,超重男童青春期发育提前,而肥胖男童青春期出现延迟现象,且最高 BMI-Z 分轨迹的男童 9 岁时达到青春期 Tanner 分期 \geq II 期的比例最低^[28]。该发现得到了 Wang 等^[29-30]研究的进一步证实,即 BMI 和脂肪量较高的男童青春期成熟延迟。本研究利用纵向 BMI 轨迹分析,结果支持以上观点,即在一般人群中(低遗传易感性)持续肥胖的 BMI 发展轨迹与男童睾丸发育延迟近 0.5 年有关。

童年期和青春期 BMI 与体脂百分比密切相关^[31],这是下丘脑-垂体-性腺轴(HPG 轴)在青春期重新激活的重要中枢调节因素^[32]。众所周知,营养过剩或过度超重可能会加速青春期线性生长,促进垂体驱动的青春发育启动^[17];另外,肥胖儿童脂肪量较高,与青春期启动相关的允许因素——血清瘦素水平增加,为肥胖与青春期提前提供了关联证据^[33-34]。此外,有研究提示,女童卵巢分泌的抑制素 B 也可能是青春期启动是生物标志,该激素水平升高与超重呈负相关^[35]。成人研究显示,肥胖的男性可能患有促性腺激素减少的性腺功能减退,与脂肪组织中雌激素的芳香化作用增强有关^[36];因此,在男童中,肥胖可能通过提高雌激素水平抑制青春期启动^[17]。关于男童性早熟的研究发现,较高的 BMI 与男童较低的促黄体生成素和促性腺激素释放激素分泌水平有关^[37]。

本研究优势在于:(1)基于纵向随访数据,使用群组发展模型识别儿童 BMI 发展轨迹,以探讨长期 BMI 增长与男女童青春期发育的关联;(2)作为可量化的青春期发育指标,女童乳房发育和男童睾丸容积均由专业的儿科内分泌学家通过视诊结合触诊进行客观评价,提高了青春期发育评估的准确性。但仍存在一些不足:(1)使用 BMI 作为度量,在个体水平上 BMI 与脂肪量并不总是相关的,较高的 BMI 也可能受较高的骨骼/肌肉质量的影响。(2)本研究基于年度随访调查的数据进行分析,对于青春期发育的观察跨度较大(间隔 1 年),可能导致在青春期发育进程较快的儿童中观察到的青春期启动时间估计偏差较大;因此,本研究采用了加速失效时间(AFT)模型进行分析,考虑了左右删失以及调查间隔,有效弥补了一部分研究设计缺陷。(3)本研究缺乏有关激素和性腺成熟的信息,这是用于定义青春期的另外 2 个主要因素。未来研究关于青春期发育的评估可采用多种测量方法(如超声检查以及血清激素水平测量)和缩短调查时间,

以期更加准确的评估青春期启动和进程。此外,未考虑环境因素的影响,有证据显示,内分泌干扰物,包括双酚 A、多氯联苯和邻苯二甲酸盐等化学物质可能导致女童青春期提前(尤其是乳房发育),但对男童青春期发育的影响尚不得知^[38-39]。

4 参考文献

- [1] DAY F R, ELKS C E, MURRAY A, et al. Puberty timing associated with diabetes, cardiovascular disease and also diverse health outcomes in men and women: the UK Biobank study[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11208. DOI: 10.1038/srep11208.
- [2] HOLLIS B, DAY F R, BUSCH A S, et al. Expanded genomic analyses for male voice-breaking highlights a shared phenotypic and genetic basis between puberty timing and hair colour[J]. *BioRxiv*, 2018. preprint. DOI: 10.1101/483933.
- [3] 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[J]. *Endocr Rev*, 2003, 24(5): 668-693.
- [4] 阳益德, 马军, 付连国, 等. 中国青春期女生月经初潮较早与形态发育的关系[J]. *中华预防医学杂志*, 2013, 47(8): 712-717.
- [5] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组青春发育调查研究协作组. 中国九大城市女孩第二性征发育和初潮年龄调查[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(8): 669-675.
- [6] UUL A, MAGNUSDOTTIR S, SCHEIKE T, et al. Age at voice break in Danish boys: effects of pre-pubertal body mass index and secular trend[J]. *Int J Androl*, 2007, 30(6): 537-542.
- [7] AKSGLAEDE L, JUUL A, OLSEN L W, et al. Age at puberty and the emerging obesity epidemic[J]. *PLoS One*, 2009, 4(12): e8450.
- [8] FAN H Y, LEE Y L, HSIEH R H, et al. Body mass index growth trajectories, early pubertal maturation, and short stature[J]. *Pediatr Res*, 2019. DOI: 10.1038/s41390-019-0690-3.
- [9] MARSHALL W A, TANNER J M. Variations in pattern of pubertal changes in girls[J]. *Arch Dis Child*, 1969, 44(235): 291-303.
- [10] 李翠蓉, 胡建群, 杨进. 不同测量方法对睾丸体积测量的准确性研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2009, 13(15): 42-45.
- [11] MA H M, CHEN S K, CHEN R M, et al. Pubertal development timing in urban Chinese boys[J]. *Int J Androl*, 2011, 34(5 Pt 2): e435-445.
- [12] BELDA-FERRE P, ALCARAZ L D, CABRERA-RUBIO R, et al. The oral metagenome in health and disease[J]. *ISME J*, 2012, 6(1): 46-56.
- [13] ELKS C E, PERRY J R B, SULEM P, et al. Thirty new loci for age at menarche identified by a meta-analysis of genome-wide association studies[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(12): 1077-1085.
- [14] DAY F R, BULIK-SULLIVAN B, HINDS D A, et al. Shared genetic aetiology of puberty timing between sexes and with health-related outcomes[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8842. DOI: 10.1038/ncomms9842.
- [15] FRISCH R E, MCARTHUR J W. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset[J]. *Science*, 1974, 185(4155): 949-951.
- [16] GERMAN A, SHMOISH M, HOCHBERG Z. Predicting pubertal development by infantile and childhood height, BMI, and adiposity rebound[J]. *Pediatr Res*, 2015, 78(4): 445-450.
- [17] HOLMGREN A, NIKLASSON A, NIEROP A F, et al. Pubertal height gain is inversely related to peak BMI in childhood[J]. *Pediatr*

- Res, 2017,81(3):448-454.
- [18] BIRO F M, GREENSPAN L C, GALVEZ M P, et al. Onset of breast development in a longitudinal cohort[J]. *Pediatrics*, 2013,132(6):1019-1027.
- [19] BUYKEN A E, KARAOLIS-DANCKERT N, REMER T. Association of prepubertal body composition in healthy girls and boys with the timing of early and late pubertal markers[J]. *Am J Clin Nutr*, 2009,89(1):221-230.
- [20] HEGER S, KRNER A, MEIGEN C, et al. Impact of weight status on the onset and parameters of puberty: analysis of three representative cohorts from central Europe[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2008,21(9):865-877.
- [21] RUBIN C, MAISONET M, KIESZAK S, et al. Timing of maturation and predictors of menarche in girls enrolled in a contemporary British cohort[J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2009,23(5):492-504.
- [22] JUUL A, TEILMANN G, SCHEIKE T, et al. Pubertal development in Danish children; comparison of recent European and US data[J]. *Int J Androl*, 2006,29(1):247-255,286-290.
- [23] KINDBLOM JM, LORENTZON M, NORJAVAARA E, et al. Pubertal timing is an independent predictor of central adiposity in young adult males: the Gothenburg osteoporosis and obesity determinants study[J]. *Diabetes*, 2006,55(11):3047-3052.
- [24] SØRENSEN K, AKSGLAEDE L, PETERSEN J H, et al. Recent changes in pubertal timing in healthy Danish boys: associations with body mass index[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010,95(1):263-70.
- [25] TINGGAARD J, MIERITZ M G, SØRENSEN K, et al. The physiology and timing of male puberty[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2012,19(3):197-203.
- [26] CROCKER M K, STERN E A, SEDAKA N M, et al. Sexual dimorphisms in the associations of BMI and body fat with indices of pubertal development in girls and boys[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014,99(8):E1519-E1529.
- [27] LEE J M, WASSERMAN R, KACIROTI N, et al. Timing of puberty in overweight versus obese boys [J]. *Pediatrics*, 2016,137(2):e20150164.
- [28] LEE J M, KACIROTI N, APPUGLIESE D, et al. Body mass index and timing of pubertal initiation in boys[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2010,164(2):139-144.
- [29] WANG Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls[J]. *Pediatrics*, 2002,110(5):903-910.
- [30] BIRO F M, KHOURY P, MORRISON J A. Influence of obesity on timing of puberty[J]. *Int J Androl*, 2006,29(1):272-277.
- [31] WOHLFAHRT-VEJE C, TINGGAARD J, WINTHER K, et al. Body fat throughout childhood in 2647 healthy Danish children; agreement of BMI, waist circumference, skinfolds with dual X-ray absorptiometry[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2014,68(6):664-670.
- [32] DAY F R, PERRY J R, ONG K K. Genetic regulation of puberty timing in humans[J]. *Neuroendocrinology*, 2015,102(4):247-255.
- [33] ARGENTE J, BARRIOS V, CHOWEN J A, et al. Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity, and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa[J]. *J Pediatr*, 1997,131(6):833-838.
- [34] MARCOVECCHIO M L, CHIARELLI F. Obesity and growth during childhood and puberty[J]. *World Rev Nutr Diet*, 2013,106:135-141.DOI:10.1159/000342545.
- [35] ADDO O Y, MILLER B S, LEE P A, et al. Age at hormonal onset of puberty based on luteinizing hormone, inhibin B, and body composition in preadolescent U.S. girls[J]. *Pediatr Res*, 2014,76(6):564-570.
- [36] HAMMOUD A O, GIBSON M, PETERSON C M, et al. Obesity and male reproductive potential[J]. *J Androl*, 2006,27(5):619-626.
- [37] LEE H S, PARK H K, KO J H, et al. Impact of body mass index on luteinizing hormone secretion in gonadotropin-releasing hormone stimulation tests of boys experiencing precocious puberty[J]. *Neuroendocrinology*, 2013,97(3):225-231.
- [38] ZAWATSKI W, LEE M M. Male pubertal development: are endocrine-disrupting compounds shifting the norms? [J]. *J Endocrinol*, 2013,218(2):R1-R12.
- [39] CASERTA D, DISEGNI N, MALLOZZI M, et al. Bisphenol A and the female reproductive tract: an overview of recent laboratory evidence and epidemiological studies [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2014,12:37.DOI:10.1186/1477-7827-12-37.

收稿日期:2020-03-28;修回日期:2020-04-11

(上接第 823 页)

- [7] ZHOU B F. Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in chinese adults—study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults[J]. *Biom Environ Sci*, 2002,15(1):83-96.
- [8] 蔡赐河. 广东省中山市 5~19 岁学生青春期身高增长规律的研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2012,33(7):717-721.
- [9] 李静娟. 儿童青春期身高生长速度规律的研究[J]. *中国学校卫生*, 1994,15(2):85-87.
- [10] 潘思杏. 1985—2014 年广西瑶族学生身高体重动态变化及体格与性发育相关性的研究[D]. 南宁:广西医科大学, 2018.
- [11] 梁悦. 不同发育类型儿童身体发育特征的五年追踪研究[D]. 北京:北京体育大学, 2019.
- [12] 杜敏联. 肥胖与性发育[J]. *中国实用儿科杂志*, 2004,19(3):139-140.
- [13] NUTTALL F Q. Body mass index; obesity, BMI, and health: a critical review[J]. *Nutr Today*, 2015,50(3):117-128.
- [14] 王念蓉, 黄健, 李开平, 等. 重庆城区婴幼儿超重与肥胖状况及影响因素的研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013,15(3):207-211.
- [15] MATHIAS C W, CHARLES N E, LIANG Y, et al. Pubertal maturation compression and behavioral impulsivity among boys at increased risk for substance use[J]. *Addict Disord Their Treat*, 2016,15(2):61-73.
- [16] NG-KNIGHT T, SHELTON K H, RIGLIN L, et al. A longitudinal study of self-control at the transition to secondary school: considering the role of pubertal status and parenting[J]. *J Adolesc*, 2016,50:44-55.DOI:10.1016/j.adolescence.2016.04.006.
- [17] 孙莹. 中国儿童青春发动时相评定标准的建立及应用研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2013.

收稿日期:2020-03-12;修回日期:2020-04-15