

## 遗传缺陷致中枢性性早熟病因学的研究新进展

张余韵 综述 罗飞宏 审校

(复旦大学附属儿科医院内分泌遗传代谢科, 上海 201102)

**[摘要]** 中枢性性早熟 (central precocious puberty, CPP) 是下丘脑-垂体-性腺轴提前激活所导致的发育异常性疾病, 其发病率快速增加, 但发病机制尚未完全明确。既往研究发现 *KISS1R*、*KISS1* 基因的功能获得性突变, 以及 *MKRN3*、*LIN28* 和 *DLK1* 基因的功能缺失性突变可导致青春发育期启动时间提前。新近研究发现表观遗传因素如 DNA 甲基化、微小核糖核酸在促性腺激素释放激素神经元的调控中起重要作用; 基因网络中多个变异基因的协同作用也可影响青春发育启动。该文综述了导致 CPP 的遗传学病因进展及其致病机制。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (3): 302-307]

**[关键词]** 中枢性性早熟; *KISS1* 基因; *MKRN3* 基因; *DLK1* 基因; 表观遗传学; 基因网络; 儿童

### Recent advances in the genetic etiology of central precocious puberty

ZHANG Yu-Yun, LUO Fei-Hong. Department of Pediatric Endocrinology and Inherited Metabolic Diseases, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China (Luo F-H, Email: luo\_fh@163.com)

**Abstract:** Central precocious puberty (CPP) is a developmental disorder caused by early activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. The incidence of CPP is rapidly increasing, but the underlying mechanisms are not fully understood. Previous studies have shown that gain-of-function mutations in the *KISS1R* and *KISS1* genes and loss-of-function mutations in the *MKRN3*, *LIN28*, and *DLK1* genes may lead to early initiation of pubertal development. Recent research has also revealed the significant role of epigenetic factors such as DNA methylation and microRNAs in the regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons, as well as the modulating effect of gene networks involving multiple variant genes on pubertal initiation. This review summarizes the genetic etiology and pathogenic mechanisms underlying CPP.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(3): 302-307]

**Key words:** Central precocious puberty; *KISS1* gene; *MKRN3* gene; *DLK1* gene; Epigenetics; Gene network; Child

青春发育是由下丘脑-垂体-性腺 (hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG) 轴激活导致第二性征出现的正常生理现象。HPG 轴最初活跃于胎儿期和新生儿期, 在儿童期处于相对稳定的静默状态, 随着下丘脑促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 脉冲性释放的出现而被激活, 刺激垂体前叶分泌黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 和卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)<sup>[1]</sup>。根据 2023 年最新发布

的《中枢性性早熟诊断与治疗专家共识 (2022)》<sup>[2]</sup>, 女孩 7.5 岁以前乳房开始发育, 10 岁前出现月经初潮, 男孩 9 岁以前睾丸增大至 4 mL, 均可诊断为性早熟。性早熟可引起骨骼过早融合, 最终可导致成年身高减损。排除继发因素后, 单纯 HPG 轴功能过早启动导致的中枢性性早熟 (central precocious puberty, CPP) 可能是多种基因变异的叠加效应或单个基因致病性变异所致。随着近年来分子生物学特别是二代测序技术的发展, CPP 的遗传学病因受到重视, 本文就近年来 CPP 有关的遗传变异进展作一简要综述并探讨其机制。

[收稿日期] 2023-09-18; [接受日期] 2024-01-29

[作者简介] 张余韵, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 罗飞宏, 男, 主任医师。Email: luo\_fh@163.com。

## 1 单基因致病因素

### 1.1 亲吻素-1基因/亲吻素-1受体基因系统

亲吻素 (kisspeptin) 是由新型肿瘤转移抑制基因亲吻素-1 (kisspeptin-1, *KISS1*) 基因编码产生的多肽, 在男性和女性下丘脑弓状核、女性前腹侧核及脑室周围核连续体表达, 作为 GnRH 脉冲发生器的关键部分, 与神经激肽 B、强啡肽 A 共同构成 KNDy 系统, 参与 GnRH 分泌的调节及性激素的正反馈调节<sup>[3]</sup>。亲吻素为强效 GnRH 分泌刺激剂<sup>[4]</sup>, 高浓度亲吻素可导致新生儿乳房和睾丸发育, 参与小青春期的发生<sup>[5]</sup>。

亲吻素-1受体 (kisspeptin-1 receptor, *KISS1R*) 基因, 又称 G 蛋白偶联受体 54 (G-protein-coupled receptor 54, *GPR54*) 基因, 其突变是最先发现的 CPP 相关单基因突变<sup>[6]</sup>, 其功能缺失性突变导致低促性腺激素性腺功能减退症, 表现为性发育延迟、原发性闭经、不孕等。在 1 例 7 岁乳房发育、阴毛早现女童 CPP 病例中首先发现存在 *KISS1R* 基因 Arg386Pro 错义突变 (常染色体显性遗传), 该突变不引起受体的激活或亲吻素配体亲和力的提高, 但导致突变的受体不被降解而循环回到细胞膜, 从而产生获得性功能增强。*KISS1* 基因的致病性突变导致亲吻素降解减少, 发生在 5'UTR 或近端启动子的变异可导致亲吻素表达增加、对 *KISS1R* 基因的亲和力增强, 从而促进 GnRH 神经元的激活。此外, *KISS1-GPR54-GnRH* 轴的表达水平在青春发育过程中存在相同动态变化, 王海莲等<sup>[7]</sup> 通过 N-甲基-D-天冬氨酸建立的 CPP 动物模型发现, 下丘脑中内分泌关联神经元代谢显著增强, *KISS1*、*GPR54* 及 *GnRH* 基因的 mRNA 表达丰度在青春发育早期均显著升高; 而 Rhie 等<sup>[8]</sup> 发现 CPP 患儿亲吻素血清水平较对照组升高。虽然 *KISS1-GPR54-GnRH* 轴在 CPP 的发生发展中起重要作用, 但迄今发现的 *KISS1* 或 *KISS1R* 基因突变病例十分有限, 由此推测 *KISS1* 和 *KISS1R* 基因的突变可能是 CPP 的罕见病因。

### 1.2 MKRN3 基因

*MKRN3* 基因编码 507 个氨基酸的 MKRN3 蛋白, 该蛋白具有大多数 E3 泛素连接酶中存在的 C3HC4 锌指基序及多个 C3H 结构域, 参与细胞信号转导和蛋白质的泛素化过程, 控制青春期的起始<sup>[9]</sup>。*MKRN3* 基因致病性突变是目前已知的 CPP 最常见遗传病因<sup>[10]</sup>。

*MKRN3* 基因位于 Prader-Willi 综合征的关键区域 (染色体 15q11.2), 受 Prader-Willi 综合征印迹中心 PWS-IC 与 Angelman 综合征印迹中心 AS-IC 的调控<sup>[11]</sup>。正常情况下, *MKRN3* 蛋白介导甲基-CpG 结合域 3 (methyl-CpG binding domain 3, MBD3) 的泛素化, 导致调节 mRNA 稳定性的聚腺苷酸结合蛋白与 *GnRH1* mRNA 聚腺苷酸尾的结合能力减弱, *GnRH1* mRNA 长度缩短, 翻译起始复合物受损, 从而使 GnRH 水平下调; *MKRN3* 蛋白还可将聚泛素链与 MBD3 中多个位点的赖氨酸偶联, 通过泛素化作用破坏 MBD3 与 *GnRH1* 基因启动子的结合, 确保 *MKRN3* 基因对 *GnRH1* 基因表达的抑制作用, 从而抑制青春发育的起始<sup>[12]</sup>。在青春期启动前, *MKRN3* 基因表达突然降低<sup>[13]</sup>; Abreu 等<sup>[14]</sup> 的体外实验证实 *MKRN3* 基因抑制 GnRH 刺激因子 *KISS1* 和 *TAC3* 基因的转录, 并与二者 mRNA 水平呈负相关。临床研究表明与未发育的对照组相比, 性早熟患者外周血中 *MKRN3* 蛋白浓度较低, 与 LH、FSH 等促性腺激素水平呈负相关; 而 *MKRN3* 基因功能区的缺失性突变, 将导致 *GnRH* 基因的激活, 提前进入青春期<sup>[15]</sup>。目前已发现的 *MKRN3* 基因突变, 包括移码突变、错义突变与无义突变 3 种, 在不同种族、区域均有报道<sup>[16]</sup>。此外, 陈占峰等<sup>[17]</sup> 发现 *MKRN3* 基因 rs2239669 不同多态性位点 (TT、TC、CC) 的患儿基因表达水平存在差异, 进而导致不同程度的 CPP 发病风险。

*MKRN3* 基因为母系印迹基因, 通过对 CPP 患者家系基因的分析发现, 目前已知的致病性突变均为父源, 如 p. Arg328Cys、p. Cys410Ter、p. Pro160Cysfs\*14 等<sup>[18]</sup>。*MKRN3* 基因突变常见于家族性 CPP, 男性患者比女性患者携带 *MKRN3* 基因突变的可能性更大; 突变携带者中女性发生 CPP 的中位年龄 (6.0 岁) 较男性 (8.25 岁) 提前; 且与男性相比, 携带有 *MKRN3* 基因突变的女性青春发育体征更显著<sup>[19]</sup>; 在家族性 CPP 中女性比例占优势 (女性 90%), 表明 *MKRN3* 基因对青春期发育的调控作用存在性别差异。Tinano 等<sup>[20]</sup> 指出母系遗传性 CPP 属于常染色体显性遗传, 具有不完全的、性别依赖的外显率, 在女性中存在较高的外显率。此外, *MKRN3* 蛋白还可通过环指结构抑制神经正五聚蛋白-1 前体的活性, 但尚未证实该蛋白与 *MKRN3* 蛋白血清浓度有关联<sup>[21]</sup>。

### 1.3 DLK1 基因

*DLK1* (Delta-like 1 homolog) 基因是位于人染

染色体 14q32.2 的一种 CPP 相关新型致病因素，也称前脂肪细胞因子 1，属于 Notch/Delta/Serrate 家族，编码类似表皮生长因子的膜结合蛋白，在神经组织、内分泌系统和干细胞中表达，调控 Notch 信号通路。与 *MKRN3* 基因相似，*DLK1* 基因同为母系印迹、父系表达基因，印迹模式受两个差异甲基化区域（differentially methylated region, DMR）控制，分别为基因间差异甲基化区域 IG-DMR 和受精后衍生的次级 MEG3-DMR<sup>[22]</sup>。*DLK1* 基因的功能缺失性突变发生率仅次于 *MKRN3* 基因，但其机制尚不明确，推测 *DLK1* 基因的异常甲基化或印迹增加亲吻素神经元的神经生成进而影响 CPP 发生<sup>[23]</sup>。

*DLK1* 基因突变的临床表现包括肥胖、2 型糖尿病、高脂血症等<sup>[24]</sup>。多囊卵巢综合征和不孕症也与 *DLK1* 基因突变有关。*DLK1* 基因连同父系染色体上 *RTL1* 和 *DIO3* 基因的缺失可导致 Temple 综合征，表现为生长迟缓、张力减退、运动迟缓和消瘦<sup>[25]</sup>；而母源等位基因表达的 *MEG3* 等基因的缺失导致 Tokagami 综合征，表现为面部畸形、腹壁缺损、肺发育不全和智力障碍<sup>[23]</sup>。Temple 综合征大多合并 CPP 及初潮时间提前，多导致成年后身材矮小，因此，*DLK1* 基因位点印迹的缺失是 CPP 的可能机制之一<sup>[26]</sup>。国内对特发性 CPP 患者的基因进行筛查，但未发现致病性变异或拷贝数异常，表明 *MKRN3*、*DLK1* 等基因的突变可能并非我国 CPP 的常见病因<sup>[27]</sup>。

#### 1.4 *LIN28B* 基因/*LIN28A* 基因

全基因组关联分析研究发现，*LIN28B* 基因变异与青春期启动时间有关。*LIN28B* 基因是 let-7 microRNA 的转录后抑制物，参与其降解和负调节，与月经初潮年龄密切相关<sup>[28]</sup>。青春期时 *LIN28B* 基因在下丘脑中的表达下降，与 *MKRN3* 基因一致，*LIN28B* 基因被认为或与 *MKRN3* 基因协同调节青春启动的时间<sup>[29]</sup>。*LIN28B* 基因的功能冗余同源物 *LIN28A* 在转基因小鼠中也存在青春发育的关联性<sup>[30]</sup>。但 *LIN28B* 的编码区仅发现 p.His199Arg 变异符合 CPP 的临床表现，但该变异也存在于正常发育儿童中，因此该变异未被认为是 CPP 致病性变异<sup>[31]</sup>。Yi 等<sup>[29]</sup> 纵向随访 7~9 岁儿童青春发育起始时间发现，*LIN28B* 单核苷酸多态性 rs314276 和 rs314280 与男性性早熟存在关联，但与女性无关。目前，*LIN28B* 和 *LIN28A* 调节性发育启动机制还在进一步研究中。

#### 1.5 其他基因

体细胞内 *GNAS-1* 基因编码的鸟嘌呤核苷酸结合蛋白（G 蛋白） $\alpha$  亚基（Gs $\alpha$ ）发生基因突变导致 McCune-Albright 综合征，表现为性早熟合并纤维性骨发育不良、皮肤咖啡色素斑等临床表现<sup>[32]</sup>。其他更为罕见的单基因，如 *MAGEL2* 基因，同为母系印迹、父系遗传基因，作用于 *MKRN3* 基因编码的泛素连接酶，降低 *MKRN3* 基因稳定性，或间接导致 CPP 的发生<sup>[33]</sup>；*NOTCH1/2* 基因复制所导致的基因剂量增加，影响亲吻素神经元的发育，也可能引起 CPP<sup>[34]</sup>。

## 2 表观遗传学致病因素

由于大量 CPP 患者尚未找到潜在的基因致病性变异，表观遗传学相关致病作用近年来受到重视；研究已发现多种 HPG 轴上的表观遗传缺陷可引起发育异常。由 *IGF2/H19* 基因 IG-DMR 的低甲基化和 7 号染色体单亲二倍体导致的 Silver-Russell 综合征，患者的青春期开始时间发生于正常值的下限<sup>[35]</sup>。与 X 连锁基因甲基-CpG-结合蛋白缺陷相关的 Rett 综合征，已有多例患者被报道存在性早熟的临床表现<sup>[36]</sup>。基因的甲基化、组蛋白乙酰化修饰等表观遗传学调控在青春期启动中可能起重要作用。

#### 2.1 DNA 甲基化调控

DNA 的甲基化和去甲基化分别由 DNA 甲基转移酶 DNMT 和去甲基化酶 TET 催化。Lomniczi 等<sup>[37]</sup> 发现，在青春期之前，下丘脑中两个关键 Polycomb 复合物蛋白（Polycomb group, PcG）基因 *EED* 和 *CBX7* 的表达量减少，其启动子的甲基化增加。通过 DNMT 抑制剂五氮杂胞苷处理产后小鼠，可阻止 *EED* 和 *CBX7* 甲基化，使二者 mRNA 水平升高，阻止青春期的发生。Bessa 等<sup>[38]</sup> 通过分析正常青春相关的甲基化改变，发现青春期前后存在 120 个甲基化差异区域，大多位于 X 染色体。在青春期组中，只有一个包含 *ZFP57* 启动子的基因组区域被低甲基化，位于染色体 6p22.1，青春期时在下丘脑的表达增加，与 *GnRH* 和 *KISS1* 基因的高表达一致，并被证实参与 *MKRN3* 基因和 *DLK1* 基因等多个基因的印迹修饰<sup>[39]</sup>。多项临床研究结果表明，*MKRN3* 基因甲基化缺陷不是 CPP 的常见原因<sup>[40]</sup>，而 *DLK1* 基因低甲基化与类似 Temple 综合征的散发性 CPP 相关。Li 等<sup>[41]</sup> 通过构建 *MKRN3* 基因敲除小

鼠模型实验发现, *MKRN3* 基因抑制 CPP 的作用与去甲基化酶 TET2 的募集有关。

## 2.2 微小核糖核酸调控

研究发现, 特定的微小核糖核酸 (microRNA, miR) 可对青春期前下丘脑 *GnRH* 基因的表达起调节作用, 异常则导致 *GnRH* 基因表达的缺失或释放节律的改变<sup>[42]</sup>。其中, miR-200 和 miR-155 与青春期前刺激 GnRH 产生增加密切相关。Heras 等<sup>[43]</sup> 的大鼠研究发现, miR-30b 可抑制 *MKRN3* 基因 3'UTR, 从而减少 *MKRN3* 基因的表达, 导致青春期提前。此外, miR-125b 可加快原始卵泡的发育; miR-7a2 参与垂体的发育, 缺失可导致中枢性腺功能低下。动物实验发现 let-7c、miR-125b-2、miR802 等在小青春期前后选择性地富集到 GnRH 神经元中, 下丘脑 miR-200b 的过表达可矫正海马基因表达和突触传递, 使 GnRH 转录调控网络的基因正常化<sup>[44]</sup>。

## 3 基因调控网络

基因调控网络学说认为青春期的过程由高度协调和相互作用的基因网络控制, 网络核心由编码转录调节因子组成, 指导下游从属基因, 通过它们在参与启动青春期的神经元和神经胶质细胞亚群中表达。单个基因的序列变异可能不会导致 CPP 的易感性, 但多个结构功能上相连接的基因同时发生改变可能会影响基因网络整体的表达<sup>[45]</sup>。基于此, Cukier 等<sup>[46]</sup> 研究了 86 例 CPP 和 47 例促性腺激素性腺功能减退症患者, 结果发现 *TTF1* 基因和 *EAP1* 基因可能通过改变与青春期相关基因网络中其他成员的表达, 或通过不同程度影响这些基因网络中基因成分的表达来影响青春期的启动。目前该领域的研究尚在进一步完善中。

## 4 总结与展望

迄今为止, *KISS1*、*KISS1R* 基因的功能获得性突变, *MKRN3*、*LIN28* 及 *DLK1* 印迹基因的功能缺失性突变均是 CPP 重要的单基因致病原因。上述单基因相关的表观遗传修饰, 也可通过去甲基化、miRNA 调节, 促进 *GnRH* 基因的表达。*MKRN3* 基因等在西方突变率较高的基因, 在包括我国在内的亚洲地区突变率非常低, 提示亚裔人群的 CPP 遗传发生机制有待未来进一步研究。

作者贡献声明: 张余韵负责查阅文献, 撰写文章; 罗飞宏负责修改综述, 并予以完善。

利益冲突声明: 所有作者声明无利益冲突。

### [参 考 文 献]

- [1] Banerjee S, Bajpai A. Precocious puberty[J]. Indian J Pediatr, 2023, 90(6): 582-589. PMID: 37074536. DOI: 10.1007/s12098-023-04554-4.
- [2] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 中枢性早熟诊断与治疗专家共识 (2022) [J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(1): 16-22. DOI:10.3760/cma.j.cn112140-20220802-00693.
- [3] Xie Q, Kang Y, Zhang C, et al. The role of kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 925206. PMID: 35837314. PMCID: PMC9273750. DOI: 10.3389/fendo.2022.925206.
- [4] Kaprara A, Huhtaniemi IT. The hypothalamus-pituitary-gonadal axis: tales of mice and men[J]. Metabolism, 2018, 86: 3-17. PMID: 29223677. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.11.018.
- [5] Shahab M, Lippincott M, Chan YM, et al. Discordance in the dependence on kisspeptin signaling in mini puberty vs adolescent puberty: human genetic evidence[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(4): 1273-1276. PMID: 29452377. PMCID: PMC6276658. DOI: 10.1210/jc.2017-02636.
- [6] Yeo SH, Colledge WH. The role of Kiss1 neurons as integrators of endocrine, metabolic, and environmental factors in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 188. PMID: 29755406. PMCID: PMC5932150. DOI: 10.3389/fendo.2018.00188.
- [7] 王海莲, 葛伟, 薛江. Kisspeptin-GPR54-GnRH 神经元轴在雌性大鼠中枢性早熟中的作用[J]. 山东医药, 2012, 52(17): 4-6. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2012.17.002.
- [8] Rhie YJ, Lee KH, Eun SH, et al. Serum kisspeptin levels in Korean girls with central precocious puberty[J]. J Korean Med Sci, 2011, 26(7): 927-931. PMID: 21738347. PMCID: PMC3124724. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.7.927.
- [9] Canton APM, Seraphim CE, Brito VN, et al. Pioneering studies on monogenic central precocious puberty[J]. Arch Endocrinol Metab, 2019, 63(4): 438-444. PMID: 31460623. PMCID: PMC10528652. DOI: 10.20945/2359-3997000000164.
- [10] Valadares LP, Meireles CG, De Toledo IP, et al. *MKRN3* mutations in central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis[J]. J Endocr Soc, 2019, 3(5): 979-995. PMID: 31041429. PMCID: PMC6483926. DOI: 10.1210/js.2019-00041.
- [11] Brito VN, Canton APM, Seraphim CE, et al. The congenital and acquired mechanisms implicated in the etiology of central precocious puberty[J]. Endocr Rev, 2023, 44(2): 193-221. PMID: 35930274. PMCID: PMC9985412. DOI: 10.1210/edrv/bnac020.

- [12] Palumbo S, Cirillo G, Aiello F, et al. MKRN3 role in regulating pubertal onset: the state of art of functional studies[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 991322. PMID: 36187104. PMID: PMC9523110. DOI: 10.3389/fendo.2022.991322.
- [13] Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019, 33(3): 101262. PMID: 30733078. DOI: 10.1016/j.beem.2019.01.003.
- [14] Abreu AP, Toro CA, Song YB, et al. MKRN3 inhibits the reproductive axis through actions in kisspeptin-expressing neurons [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(8): 4486-4500. PMID: 32407292. PMID: PMC7410046. DOI: 10.1172/jci136564.
- [15] Grandone A, Cirillo G, Sasso M, et al. MKRN3 levels in girls with central precocious puberty and correlation with sexual hormone levels: a pilot study[J]. *Endocrine*, 2018, 59(1): 203-208. PMID: 28299573. DOI: 10.1007/s12020-017-1281-x.
- [16] Neocleous V, Fanis P, Toumba M, et al. Pathogenic and low-frequency variants in children with central precocious puberty[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 745048. PMID: 34630334. PMID: PMC8498594. DOI: 10.3389/fendo.2021.745048.
- [17] 陈占峰, 赵培伟, 蔡晓楠, 等. MKRN3 基因 rs2239669 多态性与中枢性性早熟易感性的相关性研究[J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36(5): 372-375, 380. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2018.05.013.
- [18] Perk J, Makedonski K, Lande L, et al. The imprinting mechanism of the Prader-Willi/Angelman regional control center[J]. *EMBO J*, 2002, 21(21): 5807-5814. PMID: 12411498. PMID: PMC131067. DOI: 10.1093/emboj/cdf570.
- [19] Maione L, Bouvattier C, Kaiser UB. Central precocious puberty: recent advances in understanding the aetiology and in the clinical approach[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 95(4): 542-555. PMID: 33797780. PMID: PMC8586890. DOI: 10.1111/cen.14475.
- [20] Tinano FR, Canton APM, Montenegro LR, et al. Clinical and genetic characterization of familial central precocious puberty[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(7): 1758-1767. PMID: 36611250. DOI: 10.1210/clinem/dgac763.
- [21] Jeong HR, Yoon JS, Lee HJ, et al. Serum level of NPTX1 is independent of serum MKRN3 in central precocious puberty[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2021, 34(1): 59-63. PMID: 33180049. DOI: 10.1515/jpem-2020-0402.
- [22] Canton APM, Krepischi ACV, Montenegro LR, et al. Insights from the genetic characterization of central precocious puberty associated with multiple anomalies[J]. *Hum Reprod*, 2021, 36(2): 506-518. PMID: 33313884. DOI: 10.1093/humrep/deaa306.
- [23] Macedo DB, Kaiser UB. DLK1, notch signaling and the timing of puberty[J]. *Semin Reprod Med*, 2019, 37(4): 174-181. PMID: 31972862. PMID: PMC8585528. DOI: 10.1055/s-0039-3400963.
- [24] Roberts SA, Kaiser UB. Genetics in endocrinology: genetic etiologies of central precocious puberty and the role of imprinted genes[J]. *Eur J Endocrinol*, 2020, 183(4): R107-R117. PMID: 32698138. PMID: PMC7682746. DOI: 10.1530/EJE-20-0103.
- [25] Kagami M, Nagasaki K, Kosaki R, et al. Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients[J]. *Genet Med*, 2017, 19(12): 1356-1366. PMID: 28640239. PMID: PMC5729347. DOI: 10.1038/gim.2017.53.
- [26] Gomes LG, Cunha-Silva M, Crespo RP, et al. DLK1 is a novel link between reproduction and metabolism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(6): 2112-2120. PMID: 30462238. DOI: 10.1210/jc.2018-02010.
- [27] Chen T, Chen L, Wu H, et al. Low frequency of MKRN3 and DLK1 variants in Chinese children with central precocious puberty[J]. *Int J Endocrinol*, 2019, 2019: 9879367. PMID: 31687022. PMID: PMC6794979. DOI: 10.1155/2019/9879367.
- [28] Perry JR, 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. PMID: 19448620. PMID: PMC2942986. DOI: 10.1038/ng.386.
- [29] Yi BR, Kim HJ, Park HS, et al. Association between MKRN3 and LIN28B polymorphisms and precocious puberty[J]. *BMC Genet*, 2018, 19(1): 47. PMID: 30053798. PMID: PMC6062980. DOI: 10.1186/s12863-018-0658-z.
- [30] Zhu H, Shah S, Shyh-Chang N, et al. *Lin28a* transgenic mice manifest size and puberty phenotypes identified in human genetic association studies[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(7): 626-630. PMID: 20512147. PMID: PMC3069638. DOI: 10.1038/ng.593.
- [31] Tommiska J, Sørensen K, Aksglaede L, et al. *LIN28B*, *LIN28A*, *KISS1*, and *KISS1R* in idiopathic central precocious puberty [J]. *BMC Res Notes*, 2011, 4: 363. PMID: 21939553. PMID: PMC3184284. DOI: 10.1186/1756-0500-4-363.
- [32] Roszko KL, Guthrie L, Li X, et al. Identification of *GNAS* variants in circulating cell-free DNA from patients with fibrous dysplasia/McCune Albright syndrome[J]. *J Bone Miner Res*, 2023, 38(3): 443-450. PMID: 36593655. DOI: 10.1002/jbmr.4766.
- [33] Patak J, Gilfert J, Byler M, et al. *MAGEL2*-related disorders: a study and case series[J]. *Clin Genet*, 2019, 96(6): 493-505. PMID: 31397880. PMID: PMC6864226. DOI: 10.1111/cge.13620.
- [34] Moise-Silverman J, Silverman LA. A review of the genetics and epigenetics of central precocious puberty[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1029137. PMID: 36531492. PMID: PMC9757059. DOI: 10.3389/fendo.2022.1029137.
- [35] Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(2): 105-124. PMID: 27585961. DOI: 10.1038/nrendo.2016.138.
- [36] Bernstein U, Demuth S, Puk O, et al. Novel *MECP2* mutation c.1162\_1172del; p.Pro388\* in two patients with symptoms of atypical Rett syndrome[J]. *Mol Syndromol*, 2019, 10(4): 223-228. PMID: 31602196. PMID: PMC6738185. DOI: 10.1159/000501183.
- [37] Lomniczi A, Loche A, Castellano JM, et al. Epigenetic control of female puberty[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(3): 281-289. PMID:

23354331. PMID: PMC3581714. DOI: 10.1038/nn.3319.
- [38] Bessa DS, Maschietto M, Aylwin CF, et al. Methylome profiling of healthy and central precocious puberty girls[J]. Clin Epigenetics, 2018, 10(1): 146. PMID: 30466473. PMID: PMC6251202. DOI: 10.1186/s13148-018-0581-1.
- [39] Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB, et al. Paternally inherited *DLK1* deletion associated with familial central precocious puberty[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(5): 1557-1567. PMID: 28324015. PMID: PMC5443333. DOI: 10.1210/jc.2016-3677.
- [40] Lee HS, Jin HS, Shim YS, et al. Low frequency of *MKRN3* mutations in central precocious puberty among Korean girls[J]. Horm Metab Res, 2016, 48(2): 118-122. PMID: 25938887. DOI: 10.1055/s-0035-1548938.
- [41] Li C, Lu W, Yang L, et al. MKRN3 regulates the epigenetic switch of mammalian puberty via ubiquitination of MBD3[J]. Natl Sci Rev, 2020, 7(3): 671-685. PMID: 34692086. PMID: PMC8288866. DOI: 10.1093/nsr/nwaa023.
- [42] Faienza MF, Urbano F, Moscogiuri LA, et al. Genetic, epigenetic and environmental influencing factors on the regulation of precocious and delayed puberty[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1019468. PMID: 36619551. PMID: PMC9813382. DOI: 10.3389/fendo.2022.1019468.
- [43] Heras V, Sangiao-Alvarellos S, Manfredi-Lozano M, et al. Hypothalamic miR-30 regulates puberty onset via repression of the puberty-suppressing factor, Mkrn3[J]. PLoS Biol, 2019, 17(11): e3000532. PMID: 31697675. PMID: PMC6863565. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000532.
- [44] Manfredi-Lozano M, Leysen V, Adamo M, et al. GnRH replacement rescues cognition in Down syndrome[J]. Science, 2022, 377(6610): eabq4515. PMID: 36048943. PMID: PMC7613827. DOI: 10.1126/science.abq4515.
- [45] Neale BM, Kou Y, Liu L, et al. Patterns and rates of exonic *de novo* mutations in autism spectrum disorders[J]. Nature, 2012, 485(7397): 242-245. PMID: 22495311. PMID: PMC3613847. DOI: 10.1038/nature11011.
- [46] Cukier P, Wright H, Rulfs T, et al. Molecular and gene network analysis of thyroid transcription factor 1 (*TTF1*) and enhanced at puberty (*EAPI*) genes in patients with GnRH-dependent pubertal disorders[J]. Horm Res Paediatr, 2013, 80(4): 257-266. PMID: 24051510. DOI: 10.1159/000354643.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)