



肥胖与雌性幼龄 SD 大鼠青春发育提前的相关性

袁羽昀, 沈 健, 赵 鋈

(上海中医药大学附属曙光医院儿科, 上海 201203)

【摘要】 目的 探讨肥胖与雌性幼龄 SD 大鼠与青春发育提前之间的相关性。方法 将 10 只雌性 SD 大鼠与 6 只雄性 SD 大鼠随机分为两组, 分别为亲代模型组(雌鼠 $n=5$, 雄鼠 $n=3$)、亲代对照组(雌鼠 $n=5$, 雄鼠 $n=3$)。模型组以高脂饲料饲喂 8 周造模, 对照组用普通大鼠饲料饲喂, 8 周后筛选体质量大于对照组 20% 的模型组亲代大鼠体进行交配, 繁殖的雌性仔鼠设定为模型组仔鼠, 亲代对照组大鼠繁殖的雌性仔鼠作为对照组仔鼠。模型组仔鼠造模方法与模型组亲代大鼠相同, 均为同配方高脂饲料饲喂, 21 日龄断乳后饲喂 5 周, 对照组仔鼠则用普通饲料饲喂 5 周。自 21 日龄起每日观察仔鼠阴门开启情况, 阴门开启后每日均进行阴道涂片检查, 观察动情周期, 并称量体重; 体长及腹围的测量每两周进行 1 次; 两组实验仔鼠均在 56 日龄时结束实验, 腹主动脉取血, 检测两组幼鼠 56 日龄血清胆固醇(CH)、甘油三酯(TG)、血清卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)。实验结束后解剖 56 日龄仔鼠, 取材子宫、卵巢, 计算卵巢指数、子宫指数, 子宫、卵巢做病理切片 HE 染色, 计数卵巢最大横截面黄体个数和成熟卵个泡数。**结果** ①56 日龄造模结束, 模型组幼鼠体重、腹围均高于对照组幼鼠, $P < 0.001$; ②模型组幼鼠血清 TG、CH 均高于对照组, $P < 0.001$; ③模型组幼鼠血清 LH、E2 浓度高于对照组幼鼠, $P < 0.001$, 血清 FSH 浓度低于对照组, $P < 0.001$; ④模型组幼鼠卵巢病理切片中最大横截面黄体计数较对照组多, $P < 0.001$; 成熟卵泡计数少于对照组, $P < 0.001$; ⑤Pearson 相关性分析结果为: 幼龄 SD 大鼠体质量与第一次动情间期、阴门开启时间两项指标呈成负相关, 与血清 LH、卵巢最大横截面切片黄体计数两项指标成正相关; 幼龄 SD 大鼠腹围与第一次动情间期出现时间、阴门开启时间两项指标成负相关, 与血清 LH、卵巢最大横截面切片黄体计数两项指标成正相关。**结论** 幼龄 SD 大鼠青春发育评判指标与肥胖指标具有相关性, 呈正相关。即具有肥胖特征的幼龄 SD 大鼠青春发育较之正常对照组幼鼠提前。

【关键词】 青春发育提前; 肥胖; SD 大鼠

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2015) 09-0039-06

doi: 10.3969.j.issn.1671.7856.2015.009.008

Correlation of obesity and early puberty in immature female SD rats

YUAN Yu-yun, SHEN Jian, ZHAO Jun

(Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China)

【Abstract】 Objective To explore the correlation of obesity and early puberty in immature female SD rats by comparison of puberty development-related indicators between the model group and control group after setting up SD immature rat models of nutritional obesity. **Methods** Ten female rats and 6 male rats were divided in two groups: the parent model group (5 females and 3 males) and parent control group (5 females and 3 males). The model group was fed with high-fat diet for 8 weeks and control group was fed with normal diet. The rats of model group with body weight $\geq 20\%$ higher than those of the control group were matched and their female offsprings were taken as model offspring group. The

【基金项目】 上海市卫生局中医药科研基金(编号:2012J002A); 上海市中医临床优势专科(三年行动计划)(编号:ZYSNXD-YL-YSZK006)。

【作者简介】 袁羽昀(1986-), 女, 研究方向: 中医儿科内分泌疾病基础研究。E-mail: chnyuyun@foxmail.com。

【通讯作者】 赵鋈(1971-), 女, 研究方向: 中医儿科, 内分泌疾病临床与基础研究。E-mail: annezha@ sina.com。

female offsprings of the parent control group were taken as control offspring group. The 21-days old immature rat model group was fed with high-fat diet for 5 weeks while the control group immature rats were fed with normal diet for the same time. Since 21-days old the immature rats were observed for the vaginal opening state daily, and after the vaginal opening they were examined by vaginal smear. The rats were weighed daily, and their abdominal circumference and body length were measured biweekly. The rats of both experimental groups were killed at the age of 56-days old, the serum triglyceride, cholesterol, estradiol, follicle stimulating hormone, and luteinizing hormone were measured, and the uterus, ovaries, pituitary gland were taken and weighed and the ovary index and uterus index were calculated. The uterus and ovaries were examined by pathology using HE staining, and the corpus luteum and mature follicles in the largest cross section of ovaries were counted. **Results** 1. The body weight and the abdominal circumference of the 56-days old immature rats in the model group were significantly higher than those of control group ($P < 0.001$). 2. The values of serum TG and CH in the immature rats of model group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.001$). 3. The values of serum LH and E_2 in the immature rats of model group were significantly higher, and the value of serum FSH was significantly lower than those of the control group ($P < 0.001$ for all). 4. The number of corpus luteum in the largest cross section of ovaries was significantly higher, and the number of mature follicles was significantly lower in the model group than those of control group ($P < 0.001$ for both). 5. The Pearson correlation analysis showed that the body weight of immature rats was positively related to the serum LH level and quantity of corpus luteum, and negatively correlated with vaginal opening time and the first diestrus time; the abdominal perimeter of the immature rats was positively related to the quantity of corpus luteum, serum LH, and negatively correlated with vaginal opening time and the first diestrus time. **Conclusions** The early puberty of immature SD rats is positively related to obesity, i. e. the development of immature rats with obesity occurs earlier than in normal immature rats.

【Key words】 Puberty; Development; Obesity; Hormones; Immature SD rats; Uterus; Ovary

近几十年来,儿童青春发育提前启动,第二性征提前出现屡见不鲜,当青春发育提前到一定年龄界点之前即为性早熟。性早熟是指女童在 8 岁前,男童在 9 岁前呈现第二性征的发育异常性疾病^[1]。发病率女童高于男童^[2]。有研究发现肥胖女童普遍存在第二性征发育提前的临床报道^[3]。肥胖,是指一定程度的明显超重与脂肪层过厚,是体内脂肪,尤其是甘油三酯积聚过多而导致的一种状态^[4]。肥胖已成为世界范围内的公共卫生问题,被列为现代世界四大医学社会问题之一。近年来,中国的肥胖人数也在增加,在儿科领域我们注意到,1993 至 2009 年的 17 年中,中国学龄儿童 BMI、腰围数值以及超重、肥胖及腹型肥胖人数呈现逐年增长状态,且增速显著^[5]。儿童时期肥胖不但会过早地导致低龄人群血压、血糖、血脂的升高,而且会促使青春发育提前,从而增加儿童性早熟的风险。肥胖的早发育儿童面临着发生内分泌代谢性疾病与成年后罹患生殖系统肿瘤的双重风险,全球医学界日益重视儿童肥胖和青春发育提前相关研究,美国此前的肥胖儿童跟踪调查指出,全美儿童肥胖的状况导致儿童青春期提前的趋势日益明显^[6]。由上述流行病学调查结果可以推测儿童期肥胖与青春发育启动有某种内在关联性,故有必要对此进行深

入研究和探讨。

国内有动物实验研究报道,哺乳期营养过甚的雌性幼鼠阴门开启时间早于营养适中组,饲喂营养越好的幼鼠卵巢发育越早、越趋于成熟^[7]。另有报道,通过高脂饮食饲喂的方法建立大鼠营养性肥胖模型,可使模型大鼠体重明显增加,表现出运动迟缓、高脂血症等肥胖特点^[8]。本实验运用上述较为成熟的大鼠肥胖模型建立方法,进一步建立雌性肥胖幼龄 SD 大鼠模型,将其肥胖、青春发育的相关指标与正常对照组雌性幼鼠相比较,观察肥胖与雌性动物青春期发育提前之间的关联性,为深入认识和有效干预肥胖导致的青春发育提前奠定研究基础。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物及试验环境:SPF 级成年雌性与雄性 SD 大鼠,重量(100 ~ 150)g,由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供,生产许可证号【SCXK(沪)】2012 - 0016,使用合格证号【SYXK(沪)】2013 - 0069。实验环境:上海中医药大学动物实验中心 3 楼 SPF 级动物房。

1.1.2 仪器与试剂:大鼠甘油三酯(TG)酶联免疫分析试剂盒,大鼠胆固醇(CH)酶联免疫分析试剂

盒,大鼠卵泡刺激素(FSH)酶联免疫分析试剂盒,大鼠促黄体生成素(LH)酶联免疫分析试剂盒,大鼠雌二醇(E₂)酶联免疫分析试剂盒(罗氏公司);Model 680 酶标仪(美国 Bio-Rad 公司),Friocell 生化培养箱(德国 MMM 公司),电子精密天平[奥豪斯(上海)公司],正置光学显微镜(德国 Leica 公司),石蜡切片机(德国 Leica 公司)。

1.2 动物实验

1.2.1 动物分组:本实验采用随机对照实验设计,运用 Excel 生成随机数字,完全随机地将 10 只健康未孕雌性 SD 大鼠分为 2 组,组别名称:雌性模型组($n=5$)、雌性对照组($n=5$);同上述方法将 6 只雄性 SD 大鼠分为两组,组别名称:雄性模型组($n=3$)、雄性对照组($n=3$)。模型组大鼠所繁殖仔鼠设定为:幼鼠模型组(依据繁殖批次标记组号);对照组大鼠所繁殖仔鼠设定为:幼鼠对照组(依据繁殖批次标记组号)。

1.2.2 亲代大鼠营养性肥胖模型的建立^[9]:雌雄鼠适应性饲养 1 周后开始造模。模型组采用 30% 总脂肪含量(动物脂肪 $\geq 23\%$)的高脂饲料饲喂 8 周,高脂饲料中蛋白质含量 20%,碳水化合物及矿物质、维生素总含量 50%。造模期间大鼠自由进水进食。8 周造模结束后筛选体质量超过对照组体质量均数 20% 的个体,未达标大鼠剔除。本实验模型组亲代雌鼠造模后剔除 1 只,成模 4 只,剔除率 20%;模型组亲代雄鼠造模后剔除 1 只,成模 2 只,剔除率 33%。

1.2.3 幼龄 SD 大鼠营养性肥胖模型的建立:模型组雌性及雄性大鼠造模成功后,采用循环交配法,雌雄比例 2:1 合笼交配,确认雌鼠怀孕后分笼,孕鼠单独一笼饲养进行产仔哺乳,仔鼠离乳后将雌鼠放回原笼交配。模型组雌鼠所繁殖子代即为模型组仔鼠,14 日龄去除雄性仔鼠,剩余雌性仔鼠每窝哺乳密度不超过 6 只,仔鼠 21 日龄断乳分笼,饲喂与亲代模型组大鼠相同的高脂饲料,至 56 日龄结束造模,并按照体质量大于同日龄对照组幼鼠平均体质量 20% 的标准筛选出模型组仔鼠。

1.2.4 幼鼠一般情况的观察测量:于幼鼠 21 日龄起每日测量记录幼鼠体质量(g)、摄食量(g)、排泄物性状、活动度,每 2 周测量体长(cm)、腹围(cm)。

1.2.5 幼鼠青春发育期的观察测量:模型组与对照组幼鼠均于 22 日龄起观察阴门开启情况,记录阴门开启时间,此后每日行阴道涂片检查,镜下观察性

周期(动情前期、动情期、动情后期、动情间期),捕捉完整性周期,显微拍照留取信息。

1.2.6 幼鼠组织形态学观察:于幼鼠 56 日龄结束造模,戊巴比妥钠腹腔注射麻醉后剖开腹部,观察腹腔脂肪,取子宫、卵巢,隔滤纸称量湿重后迅速用 10% 甲醛固定液固定标本。经组织块脱水透明,浸醋包埋,切片与贴片,脱蜡染色,脱水透明,封固等步骤完成卵巢、子宫病理切片 HE 染色。计数卵巢最大横切面黄体数及成熟卵泡数。

1.2.7 酶联免疫分析法测定幼鼠血清 TG、CH、LH、FSH、E₂:仔鼠 56 日龄,戊巴比妥钠麻醉仔鼠,腹主动脉取血,3 000 转离心 5 min 分离血清, -80℃ 保存;运用酶联免疫分析法测定大鼠血清 FSH、LH、E₂、TG、CH。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 15.0 统计软件进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布的数据,采用两组间 t 检验,不符合正态分布的数据,采用两组间秩和检验,组内及组间的重复测量数据采用重复测量资料的方差分析,同一时间点测量数据的组间比较采用单因素方差分析(LSD、S-N-K),肥胖测量指标与青春发育测量指标的相关性检验采用 Pearson 相关性分析,均设定 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 幼鼠一般指标的观察

模型组幼鼠均显现出体型肥胖,活动度下降,排泄物量多黏腻臭秽的特点。模型组幼鼠 42 日龄前觅食量与对照组基本持平,42 日龄后觅食量减少,低于对照组,且行动较迟缓,喜抱团停留于鼠盒一角或钻入垫料下层的特点突出。

2.2 幼龄雌性 SD 大鼠营养性肥胖模型的相关判定指标

模型组幼鼠 21 日龄体质量、56 日龄体质量,21 日龄腹围、56 日龄腹围,56 日龄血清 TG、56 日龄血清 CH 均高于对照组幼鼠(表 1, $P < 0.05$)。

2.3 幼龄雌性 SD 大鼠青春发育的相关判定指标

2.3.1 幼鼠阴门开启时间,第一个动情间期出现时间比较:幼鼠模型组的阴门开启时间较对照组提前,幼鼠模型组第一个动情间期出现时间亦较对照组提前(表 2, $P < 0.001$)。

表 1 两组幼鼠体质量、腹围、TG、CH 的比较($n=41$)

Tab. 1 Comparison of the body weight, abdominal circumference, serum TG and CH between the two groups of immature rats (CH), (TG)

组别 Groups	21 日龄体质量 Body weight, 21-days old (g)	56 日龄体质量 Body weight, 56-days old (g)	21 日龄腹围 Abdominal circumference, 21-days old (cm)	56 日龄腹围 Abdominal circumference, 56-days old (cm)	甘油三酯(TG) (nmol/L)	血清胆固醇 (Serum CH) (nmol/L)
幼鼠模型组 Model group of immature rats	54.67 ± 5.04 **	239.29 ± 12.31 **	10.20 ± 0.38 **	12.63 ± 0.25 **	11.79 ± 2.06 **	10.30 ± 2.30 **
幼鼠对照组 Control group of immature rats	46.17 ± 3.83	191.54 ± 8.71	9.54 ± 0.29	11.94 ± 0.20	9.76 ± 1.12	8.01 ± 1.96

注:与对照组比较, ** $P < 0.001$ 。Note. Compared with the control group, ** $P < 0.001$.

表 2 两组幼鼠阴门开启时间、第一个动情间期出现时间的比较

Tab. 2 Comparison of the vaginal opening time and the first diestrus time between the two groups of immature rats

组别 Groups	动物数 n	阴门开启时间 Vaginal opening time	第一个动情间期 The first diestrus time
幼鼠模型组 Model group of immature rats	41	37.98 ± 1.22 **	41.85 ± 1.17 **
幼鼠对照组 Control group of immature rats	41	42.02 ± 1.42	46.21 ± 1.54

注:与对照组比较, ** $P < 0.001$ 。Note. Compared with the control group, ** $P < 0.001$.

表 3 两组幼鼠血清促黄体生成素、卵泡刺激素、雌二醇的比较

Tab. 3 Comparison of the serum LH, FSH and E₂ between the two groups of immature rats

组别 Groups	n	促黄体生成素 LH (ng/L)	血清卵泡 刺激素 FSH (IU/L)	雌二醇 E ₂ (ng/L)	黄体数 Quantity of corpus luteum	成熟卵泡数 Quantity of mature follicles in the ovaries
幼鼠模型组 Model group of immature rats	41	19.93 ± 3.95 **	5.96 ± 0.72 **	25.98 ± 6.62 **	4.08 ± 1.68 **	2.17 ± 0.85 **
幼鼠对照组 Control group of immature rats	41	14.64 ± 1.70	7.42 ± 1.33	19.14 ± 4.34	2.04 ± 0.65	3.81 ± 0.68

注:与对照组比较, ** $P < 0.001$ 。Note. Compared with the control group, ** $P < 0.001$.

2.3.2 幼鼠血清促黄体生成素、卵泡刺激素、雌二醇、黄体数、成熟卵泡数的比较:56 日龄时,幼鼠模型组血清 LH 浓度、E₂ 浓度高于对照组,幼鼠模型组血清 FSH 浓度低于对照组;模型组幼鼠卵巢切片中以黄体为主,黄体较多,成熟卵泡数相对较少;对照组幼鼠卵巢切片中以各级卵泡为主,成熟卵泡数较多,黄体较少(表 3, $P < 0.001$)。石蜡切片图像见图 1, (图 1 见文后彩插 2)。

2.4 幼鼠肥胖指标与青春发育指标相关性分析

2.4.1 体重与四项青春发育指标的相关性:幼鼠 56 日龄体质量与阴门开启时间、第一个动情间期成负相关,与黄体数、血清 LH 成正相关(表 4, $P <$

0.001)。

2.4.2 腹围与四项青春发育指标的相关性:幼鼠 56 日龄腹围高于对照组幼鼠, $P < 0.001$ (表 5)。

3 讨论

本实验的研究对象为雌性幼龄肥胖 SD 大鼠,故建立符合实验要求的动物模型是实验的第一步骤和后续试验的基础。课题采用成年大鼠建立营养性肥胖模型后组内繁殖仔鼠的方法建立幼龄 SD 大鼠营养性肥胖模型,旨在通过肥胖亲代雌鼠提供幼鼠胎儿期和哺乳期的高脂营养摄入、亲本肥胖的遗传因素,缩短幼鼠肥胖成模时间,以达成幼鼠性

表 4 体重与四项青春发育指标的相关性
Tab. 4 Correlation between the body weight and four indicators of puberty in the immature rats

体重 Body weight		阴门开启时间 Vaginal opening time	第一个动情间期 The first diestrus time	黄体数 Quantity of corpus luteum	促黄体生成素 LH
幼鼠 56 日龄体重 Body weight of 56-days old rats	相关系数 Correlation coefficient	-0.876	-0.855	0.787	0.501
	<i>P</i> (双侧)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	<i>n</i>	82	82	82	82

注:Pearson 相关性分析,差异显示有统计学意义。

Note. Pearson correlation analysis showed statistically significant difference.

表 5 腹围与四项青春发育指标的相关性
Tab. 5 Correlation between abdominal perimeter of immature rats and four indicators of puberty

体重 Body weight		阴门开启时间 Vaginal opening time	第一个动情间期 The first diestrus time	黄体数 Quantity of corpus luteum	促黄体生成素 LH
幼鼠 56 日龄腹围 Abdominal perimeter of 56-days old rats	相关系数 Correlation coefficient	-0.836	-0.818	0.766	0.505
	<i>P</i> (双侧)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	<i>n</i>	82	82	82	82

注:Pearson 相关性分析,差异显示有统计学意义。

Note. The Pearson correlation analysis showed statistically significant difference.

成熟前肥胖的造模目的。以亲代大鼠的肥胖和高脂饮食状态直接影响子代,形成肥胖模型体质和营养状态的连续性。造模思路的理论支持来源于临床研究报道的儿童肥胖具有明显的遗传倾向^[10],相关实验报道,母鼠孕期高脂饮食摄入造成仔鼠脂肪组织发育相关基因的表达改变,使体重增加^[11]。本实验模型组幼鼠体质量均数在 21 日龄已高于对照组,差异有统计学意义,56 日龄造模结束时,模型组体质量达到肥胖模型要求(体重大于对照组体质量均数 20%)的个体数已达到总数的 69.5% (共繁殖雌性模型组幼鼠 59 只,按照以上筛选标准,成模 41 只)。模型组幼鼠高脂饲喂造模 5 周,虽未达到亲代模型组的 8 周造模时间,但肥胖成模率已较高,分析这一结果可能与模型组幼鼠 21 日龄已出现的体重升高有关,由此得出幼龄 SD 大鼠肥胖模型的建立周期为 5 周的高脂饲料饲喂加 3 周的高脂母乳饲喂,两个阶段连续 8 周的高脂摄入保证了幼鼠肥胖模型的快速建立。

阴门开启和第一次排卵的发生是两项判断雌性大鼠青春期启动的决定性标准,而第一个动情间期的出现是第一次排卵发生的间接指征^[12]。本实验模型组幼鼠平均阴门开启时间约为 38 日龄,对照组幼鼠约为 42 日龄,模型组较对照组提前 4 d。模

型组幼鼠第一个动情间期的发生时间约为 42 日龄,对照组约为 46 日龄,两者前后相差 4 d。上述实验结果说明肥胖幼龄 SD 大鼠青春期启动较普通体重的幼龄 SD 大鼠提前。本实验在严格控制各种影响因素的情况下,最大程度避免了系统误差,只存在肥胖与非肥胖的差异,而模型组亲代大鼠的肥胖和高脂饮食状态对子代幼鼠造成的直接影响,属仔鼠肥胖的同一范畴。因此可以得出结论:肥胖幼龄 SD 大鼠的阴门开启时间和性周期建立时间均较正常体质量 SD 幼鼠提前。

血清性激素作为一项判断性发育的客观检测指标,具有可定量、较精确的特点。雌性动物体内 FSH 与排卵关系密切,FSH 可刺激卵泡生成,促进卵泡内颗粒细胞生长成熟,血清 FSH 浓度的高低可直接反应卵巢的功能状态。本实验模型组幼鼠血清 LH、E₂ 平均浓度均高于对照组幼鼠,而血清 FSH 则低于对照组。两组幼鼠 LH/FSH 均大于 1,说明性腺功能已经启动,且已度过性发育早期^[13]。相关研究证实,雌性大鼠青春发育期前 FSH 升高明显,青春发育启动后以 LH 升高为主^[14],有动物实验指出 SD 大鼠血清 FSH 在青春发育早期即出现分泌高峰,此后随着青春发育的进程而缓慢下降,反之 LH 在 FSH 下降后的青春发育期内显著升高则提示性

腺轴功能的启动^[15]。结合本实验两项主要观测指标,即两组幼鼠的血清性激素浓度测定与阴门开启时间、第一个动情间期时间的观察结果,得出的肥胖幼龄 SD 大鼠较之普通体重幼龄 SD 大鼠青春发育期提前的结论具有客观可验证性。由此可推论模型组幼鼠性腺轴的发育较之对照组也更加成熟。

卵巢发育情况是判断大鼠性发育的最直接最重要指标。本实验观察到模型组 56 日龄幼鼠卵巢最大横截面均出现黄体,计数多于对照组 ($P < 0.001$)。卵巢最大横截面成熟卵泡数计数则为对照组多于模型组 ($P < 0.001$)。模型组黄体数较多,成熟卵泡数较少,说明已经过青春发育期初期,多次出现过排卵形成黄体,进入卵巢发育比较成熟的阶段。对照组卵巢中成熟卵泡数较多,黄体数较少,说明大部分个体处于青春发育初期,刚出现排卵,以上现象符合大鼠青春发育规律,可看出模型组较对照组卵巢发育时间更长,更成熟。本实验将雌性幼龄 SD 大鼠的两项肥胖相关指标:体质量、腹围与四项性发育相关指标:阴门开启时间、第一个动情间期、黄体数、LH 分别进行 Pearson correlation 检验,通过统计结果分析可得出以下结论:幼龄 SD 大鼠的肥胖与青春发育密切相关,体重、腹围越大,则性发育越超前,即超正常范围的肥胖体重和腹围将诱发青春发育过程提前启动,性器官提前发育。本次动物实验结论与肥胖女童青春发育提前的相关临床报道相互验证^[16]。依据本实验结果我们进一步推论,青春发育期控制雌性动物体脂肪含量可以延缓其性发育提前的趋势,至于雌性动物脂肪调控与性发育调控两者间是否存在机制的相关性或同源性,今后将进行更深入的实验探索。

参考文献:

- [1] 沈晓明,王卫平. 儿科学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2007: 425.
- [2] 蔡德培. 性早熟及青春期延迟 [M]. 上海:上海科学技术文献出版社, 2005: 16 - 23.
- [3] Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. The larche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index [J]. *Pediatrics*, 2009, 123(1): 84 - 88.
- [4] 邓晋芳,方蕾,郭晓东. 肥胖发病机制及其治疗靶点 [J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(10): 1997 - 2000.
- [5] 刘嫚,席波,王奇娟,等. 1993 - 2009 年 7 - 18 岁中国学龄儿童超重肥胖和腹型肥胖率变化趋势 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2012, 20(2): 117 - 123.
- [6] Domine F, Parent AS, Rasier G, et al. Assessment and mechanism of variations in pubertal timing in internationally adopted children: a developmental hypothesis [J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 155: S17 - S25.
- [7] 申甜,李婧,许丽雅. 哺乳期营养对雌鼠阴门开启时间及卵巢功能的影响 [J]. *临床儿科杂志*, 2008, 26(12): 1041 - 1044.
- [8] 刘涛,徐秋玲,杨叔禹. 高脂饮食诱导痰湿证动物模型的建立与评价 [J]. *长春中医药大学学报*, 2009, 25(3): 333 - 335.
- [9] 赖朋,杨潇,刘振平,等. 母鼠高脂饮食致子代大鼠胰岛素抵抗的研究 [J]. *食品科学*, 2013, 34(23): 282 - 290.
- [10] 洪洁. 肥胖症遗传学研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2012, 32(10): 734 - 737.
- [11] 赖朋,杨潇,刘振平,等. 母鼠高脂饮食致子代大鼠胰岛素抵抗的研究 [J]. *食品科学*, 2013, 34(23): 282 - 290.
- [12] Roth C, Leonhardt S, Theiling K, et al. Ontogeny of the GNRH-, glutaminase- and glutamate decarboxylase-gene expression in the hypothalamus of female rats [J]. *Brain Res Dev Brain Res*, 1998, 110(1): 105 - 114.
- [13] Castellano JM, Bentsen AH, Sánchez-Garrido MA, et al. Early metabolic programming of puberty onset: impact of changes in postnatal feeding and rearing conditions on the timing of puberty and development of the hypothalamic kisspeptin system [J]. *Endocrinology*, 2011, 152(9): 3396 - 3408.
- [14] 邓春晖,张本金,吕有道. 血清促性腺激素基础值在性早熟女童诊断中的价值 [J]. *中外医疗*, 2013, 35: 169 - 171.
- [15] 戴方伟,陈文文,毛栋森,等. SD 雌性大鼠性发育早期性器官等脏器和性激素的动态变化 [J]. *中国比较医学杂志*, 2009, 19(7): 33 - 37.
- [16] 尤箫萌,单川,沈秀华. 儿童肥胖与性早熟的研究进展 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2012, 32(7): 949 - 951.

[修回日期] 2015-08-18