

血清硒蛋白P参与儿童中枢性性早熟发病机制的研究进展

王 妍¹, 黄 伟²

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²秦皇岛市第一医院儿科, 河北 秦皇岛

收稿日期: 2025年11月4日; 录用日期: 2025年11月29日; 发布日期: 2025年12月8日

摘 要

儿童中枢性性早熟(Central Precocious Puberty, CPP)是儿科内分泌领域的常见疾病,其发病机制复杂,涉及神经内分泌调节、遗传、环境等多方面因素。近年来,血清硒蛋白P (Selenoprotein P, SeP)在CPP发病中的作用逐渐受到关注。本文综述了血清硒蛋白P的结构与功能,以及其在儿童中枢性性早熟发病机制中的研究现状,包括血清硒蛋白P对下丘脑-垂体-性腺轴(Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis, HPGA)的调控作用、与胰岛素样生长因子-1 (Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1)等相关因子的相互作用,同时探讨了当前研究存在的不足及未来研究方向,旨在为儿童中枢性性早熟的病因研究和临床防治提供新的思路。

关键词

血清硒蛋白P, 儿童中枢性性早熟, 发病机制, 下丘脑-垂体-性腺轴, 胰岛素样生长因子-1

Research Progress on the Involvement of Selenoprotein P in the Pathogenesis of Central Precocious Puberty in Children

Yan Wang¹, Wei Huang²

¹Graduate School, Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Department of Pediatrics, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao Hebei

Received: November 4, 2025; accepted: November 29, 2025; published: December 8, 2025

文章引用: 王妍, 黄伟. 血清硒蛋白 P 参与儿童中枢性性早熟发病机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1111-1117. DOI: 10.12677/acm.2025.15123510

Abstract

Central Precocious Puberty (CPP) is a common disease in the field of pediatric endocrinology. Its pathogenesis is complex, involving multiple factors such as neuroendocrine regulation, genetics, and the environment. In recent years, the role of Selenoprotein P (SeP) in the pathogenesis of CPP has gradually attracted attention. This article reviews the structure and function of SeP, as well as the current research status of its involvement in the pathogenesis of CPP in children—including the regulatory effect of SeP on the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis (HPGA) and its interaction with related factors such as Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1). Meanwhile, it discusses the limitations of current research and future research directions, aiming to provide new insights for the etiological research, clinical prevention, and treatment of CPP in children.

Keywords

Selenoprotein P, Central Precocious Puberty in Children, Pathogenesis, Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis (HPGA), Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1)

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)是指女孩 7.5 岁前出现乳房发育或者在 10 岁前出现月经初潮, 男孩 9 岁前出现睾丸增大的一种常见儿科内分泌疾病[1]。在新冠疫情之前, 中枢性性早熟的发病率就已经在上升, 然而, 自疫情开始以来, 其发病率呈指数级增长[2]。CPP 对儿童的健康发展极为不利, 常常导致女童的月经提前、乳房加速发育, 男童的睾丸发育异常、阴茎增大等症状, 而且过早的发育可能造成成年身高较矮, 部分患儿还会出现焦虑和抑郁情绪, 等情绪, 也会影响患儿成年终身高以及增加肥胖、2 型糖尿病和癌症的发病率, 影响其身心健康[3] [4]。目前, CPP 的病因尚未完全明确, 除了已知的大脑神经系统肿瘤、感染、外伤等器质性因素外, 越来越多的研究表明, 环境内分泌干扰物暴露、营养状况改变、遗传易感性等因素也与 CPP 的发生密切相关[5] [6]。硒是人体必需的微量元素, 参与多种生理过程, 而血清硒蛋白 P 作为硒在体内的主要转运蛋白和储存形式, 在维持机体硒稳态、抗氧化应激等方面发挥着重要作用。近年来, 有研究发现血清硒蛋白 P 水平异常与儿童内分泌紊乱相关疾病存在关联[7], 这使得其在 CPP 发病机制中的作用成为近期研究的热点。因此, 深入探讨血清硒蛋白 P 参与儿童中枢性性早熟的发病机制, 对于丰富 CPP 的病因理论和寻找新的防治靶点具有重要意义。

2. 血清硒蛋白 P 的结构与功能

2.1. 血清硒蛋白 P 的结构

硒蛋白 P 由机体肝脏合成并分泌到细胞外液中, 是硒元素在人体中的存在和表达形式[8]。硒蛋白 P 以硒代半胱氨酸(Sec)的形式存在, 其含有必需微量元素硒, 硒代半胱氨酸是半胱氨酸的类似物, 其中硒替代了硫。硒蛋白 P 作为硒的转运体, 维持大脑和睾丸等多种组织中的抗氧化硒酶, 在硒代谢和抗氧化防御的机制中发挥着至关重要的作用[9]。

2.2. 血清硒蛋白 P 的功能

2.2.1. 硒的转运与储存

在硒代谢中, SeP 可结合血液中 60%~80% 的硒元素, 硒蛋白 P (Sepp1) 是一种分泌蛋白, 由 2 个结构域组成, 较大的 N 端结构域在氧化还原基序中含有 1 个硒代半胱氨酸残基, 较小的 C 端结构域则含有其余 9 个硒代半胱氨酸。存在不同长度的 Sepp1 异构体, 但尚未对其进行定量分析。肝脏合成的 Sepp1 会影响全身硒含量, 且肝脏是血浆中大部分 Sepp1 的来源。载脂蛋白 E2 受体(ApoER2)是脂蛋白受体家族的一员, 它能结合在 Sepp1 并促进其被睾丸摄取, 同时有助于大脑对硒的保留[10]。通过靶组织表面的 ApoER2 介导内吞作用, 将硒转运至脑、性腺、甲状腺等硒需求旺盛的组织, 为谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)、硫氧还蛋白还原酶等硒依赖酶的合成提供原料[11]。在抗氧化作用中, SeP 可直接清除活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS), 尤其对中枢神经系统、生殖系统等氧化敏感组织具有特异性保护作用[12]。在大脑中, 由于血脑屏障的存在, 其他硒转运蛋白难以进入, 而 Sepp1 通过与 ApoER2 受体结合, 将硒输送给神经元。Byrns 等人的一项动物实验表明, 当喂食缺硒饮食时, 缺乏 ApoER2 或 Sepp1 的小鼠会出现严重的神经功能障碍, 并表现出广泛的脑干神经变性, 这表明 ApoER2 介导的 Sepp1 摄取在正常脑功能中具有重要作用[13]。此外, 血清硒蛋白 P 还可在体内储存硒[14], 当机体硒摄入不足时, 其可释放硒, 为其他含硒蛋白的合成提供原料, 维持机体正常的硒代谢平衡。

2.2.2. 抗氧化应激

氧化应激是指体内氧化与抗氧化系统失衡, 即体内游离原子团的产生与清除处于失衡状态, 导致中性粒细胞炎性浸润, 蛋白酶分泌增加, 产生大量的氧化产物, 例如(ROS)以及无活性的氧化终产物(如 CO₂)并造成氧化损害[15]。血清硒蛋白 P 凭借其分子结构中的多个 Sec 残基, 具有强大的抗氧化能力, 一方面, 血清硒蛋白 P 可直接与 ROS 发生反应直接作用于过氧化物, 发挥抗氧化作用; 另一方面, 血清硒蛋白 P 可作为谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione Peroxidase, GPx)等其他抗氧化酶的辅助因子, 通过促进其他抗氧化酶(如 GPx、TrxR 等)的表达及提高它们的活性, 以此来间接发挥抗氧化作用[16]。此外, 凌华等人的一项研究发现, 血清硒蛋白 P 还可通过调节细胞内抗氧化相关基因的表达, 如核因子 E2 相关因子 2 (Nuclear Factor Erythroid2-Related Factor 2, Nrf2)等, 进一步增强机体的抗氧化能力, 保护细胞免受氧化应激损伤[17]。

3. 血清硒蛋白 P 参与儿童中枢性性早熟发病机制的研究现状

3.1. 血清硒蛋白 P 对下丘脑 - 垂体 - 性腺轴的调控作用

青春期由下丘脑 - 垂体 - 性腺轴全面激活, 促性腺激素释放激素(GnRH)脉冲释放而启动, 是 GnRH 神经元抑制性与兴奋性传入冲动平衡改变的结果, 受遗传、内分泌、环境等因素共同调节[18]。在儿童生长发育的过程中, 下丘脑 GnRH 神经元逐渐变成熟, 在青春期启动时, GnRH 神经元以脉冲释放的方式分泌 GnRH, GnRH 作用于垂体促性腺激素细胞, 从而促进促卵泡生成素(Follicle-Stimulating Hormone, FSH)和促黄体生成素(Luteinizing Hormone, LH)的合成与分泌, FSH 和 LH 再作用于性腺, 促进性腺发育并分泌雌激素或雄激素, 从而启动青春期发育。当下丘脑 - 垂体 - 性腺轴提前激活时, 就会导致儿童中枢性性早熟的发生。近年来的研究发现, 血清硒蛋白 P 可通过多种途径调控下丘脑 - 垂体 - 性腺轴的功能, 参与 CPP 的发病过程。Nishimura 等人的一研究分析发现硒蛋白 P 的 mRNA 在睾丸间质细胞中选择性表达, 且在环磷酸腺苷的刺激下, 硒蛋白 P 的 mRNA 表达呈剂量依赖性增加, 同时培养基中睾酮的浓度也随之升高, 提示硒蛋白 P 参与了睾酮的产生过程[19]。Toh 等人的研究表明, 硒能够上调垂体中促甲状腺激素释放激素受体(TRHR)和促性腺激素释放激素受体(GnRHR) [20], 这能进一步促进 GnRH 的脉冲

式分泌, 提前激活下丘脑-垂体-性腺轴, 最终导致 CPP 的发生。然后在儿科领域, SeP 的生理意义更为突出: 儿童正处于生长发育的关键期, 脑与性腺组织的硒需求远高于成人, SeP 介导的硒转运缺陷可能导致组织硒缺乏, 进而影响神经内分泌调控与生殖系统发育[21]。近年研究发现, SeP 在青春期启动窗口的表达水平存在显著的年龄特异性波动, 且与 HPGA 活性指标(如促性腺激素、性激素水平)存在相关性, 提示其可能参与青春期发育的时序调控, 为 CPP 发病机制研究提供了新方向[22] [23]。

3.2. 血清硒蛋白 P 与胰岛素样生长因子-1 的相互作用

胰岛素样生长因子-1 约 90%由肝脏细胞合成和分泌[24] [25], 在人体内广泛分布, 参与细胞增殖、分化、代谢及抑制细胞凋亡等多种生理过程[25]-[28], 其合成和分泌受生长激素(Growth Hormone, GH)的调控。在儿童生长发育的过程中, IGF-1 不仅在骨骼生长和身体发育中发挥了重要作用, 其还参与青春期发育的调节, 与下丘脑-垂体-性腺轴的激活密切相关。研究表明, 青春期的启动是大脑视前区和下丘脑区域内复杂的神经内分泌相互作用的结果, 最终导致 GnRH 分泌同时增加[29]-[31]。近年来的研究发现, IGF-1 在青春期的启动中发挥着重要的作用。随着青春期的临近, 循环中的 IGF-1 会增加, 它能够诱导青春期前 GnRH 的释放, 并可以提前青春期的时间[32]。近期一研究发现, 高脂饮食喂养的小鼠精子数量减少、睾丸结构紊乱、性激素水平异常, 且睾丸中 IGF-1 受体的磷酸化水平降低。而外源性重组 IGF-1 可通过促进睾丸中 IGF-1 受体、Akt 和 Erk1/2 的磷酸化, 可以改善生精功能[33]。同时, Mohammed 等人的研究表明, IGF-1 还可作用于垂体和性腺, 增强 FSH 和 LH 对性腺的作用[34], 促进性腺激素的合成与分泌, 从而加速青春期发育进程。在临床研究中, 也发现 CPP 患儿血清 IGF-1 水平显著高于正常儿童[35], 近期的一项动物实验发现, 随着饲料硒水平的提高, 雷州山羊血清中胰岛素(INS)和 IGF-1 含量呈线性升高[36]。这也进一步证明了血清硒蛋白 P 水平与血清 IGF-1 水平呈正相关这一说法。

3.3. 血清硒蛋白 P 与氧化应激在 CPP 发病中的协同作用

氧化应激在儿童中枢性性早熟的发病过程中也可能发挥重要作用。一研究表明氧化应激与 GnRH 神经元的功能密切相关[37]。陈雨佳等人研究发现, CPP 患儿血清氧化应激指标(如丙二醛(Malondialdehyde, MDA)水平)显著升高[38], 而抗氧化指标(如超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶活性)显著降低[39], 提示 CPP 患儿存在明显的氧化应激状态, 但该样本量较小, 还需用大量实验进一步证明。正常情况下, 机体的抗氧化系统能够清除体内产生的 ROS, 维持氧化还原平衡。但在某些因素的影响下, 如环境内分泌干扰物暴露、营养过剩等, 机体的氧化应激水平会升高, 导致 ROS 大量积累。一研究指出研究表明 ROS 可以通过激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号级联、控制负反馈以及参与分泌过程, 在促性腺激素释放激素(GnRH)受体信号传导中发挥作用, 从而对下丘脑-垂体-性腺轴进行负反馈调节[40]。进而来促进 CPP 的发生。血清硒蛋白 P 作为机体重要的抗氧化物质, 其水平异常会导致机体抗氧化能力下降, 加重氧化应激损伤。一动物实验证实, 青春期关键期(大鼠出生后 21~35 天, 对应人类学龄前期)给予低硒饮食, 可导致大鼠血清 SeP 水平下降 40%, 下丘脑 ROS 含量升高 2.3 倍, 同时 GnRH mRNA 表达量显著增加, 青春期启动时间提前 7~10 天[41], 但此研究为动物实验, 在人类中的真实性还需进一步探究。

近年来还发现, SeP 可通过氧化应激通路间接调控 KISS1/GPR54 系统活性, 进而影响 HPGA 功能。一方面, 氧化应激可促进 KISS1 基因表达: 下丘脑 KISS1 神经元内存在氧化应激敏感元件(如 NF-KB 结合位点), ROS 积累可激活 NF-KB 信号通路, 促使 NF-KB 进入细胞核与 KISS1 基因启动子结合, 上调 KISS1 mRNA 表达[42]。SeP 缺乏时, 下丘脑 ROS 水平升高, 可显著增强 KISS1 基因转录活性。一体外实验显示, 将大鼠下丘脑 KISS1 神经元置于低硒培养基(模拟 SeP 缺乏状态), ROS 含量升高后 KISS1

mRNA 表达量增加 1.8 倍, Kp 分泌量增加 2.1 倍[43]。另一方面, 氧化应激可增强 GPR54 受体敏感性: GPR54 受体的胞外域存在半胱氨酸残基, ROS 介导的氧化修饰可改变受体构象, 提高其与 Kp 的结合亲和力[44]。

4. 小结

儿童中枢性性早熟的发病机制复杂, 涉及多种因素的共同作用。血清硒蛋白 P 作为一种重要的含硒糖蛋白, 在维持机体硒的稳态、抗氧化应激等方面发挥着重要的作用。现有研究表明, 血清硒蛋白 P 可通过调控下丘脑-垂体-性腺轴的激活、与 IGF-1 相互作用以及影响氧化应激状态等途径, 参与儿童中枢性性早熟的发病过程。

然而, 当前关于血清硒蛋白 P 参与 CPP 发病机制的研究仍然存在样本量小、机制研究不深入、缺乏干预性研究和长期随访等不足。未来, 需要通过扩大样本量、开展多中心研究、深入探讨分子机制、开展干预性研究和长期随访研究等方式, 进一步明确血清硒蛋白 P 在 CPP 发病机制。

参考文献

- [1] 俞建, 孙雯, 孙艳艳. 儿童性早熟中西医结合诊疗指南(2023 版) [J]. 中医杂志, 2024, 65(5): 546-552.
- [2] Hoskyns, R.B. and Howard, S.R. (2023) Effects of the COVID-19 Pandemic on the Incidence of Central Precocious Puberty; a Narrative Review. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **37**, 102-109. <https://doi.org/10.1515/jpem-2023-0507>
- [3] 吴浩然, 米热古丽·买买提. GnRHa 治疗对特发性中枢性性早熟患儿体质指数及 IGF-1 水平的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(10): 1278-1281.
- [4] Prentice, P. and Viner, R.M. (2013) Pubertal Timing and Adult Obesity and Cardiometabolic Risk in Women and Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Obesity*, **37**, 1036-1043. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.177>
- [5] Leka-Emiri, S., Chrousos, G.P. and Kanaka-Gantenbein, C. (2017) The Mystery of Puberty Initiation: Genetics and Epigenetics of Idiopathic Central Precocious Puberty (ICPP). *Journal of Endocrinological Investigation*, **40**, 789-802. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0627-9>
- [6] 张静, 黄柏青, 朱丹丹, 等. 环境内分泌干扰物对女童中枢性性早熟的调查分析[J]. 福建医药杂志, 2019, 41(2): 138-140.
- [7] Vuković, V., Šaranac, L., Jović, M. and Bjelaković, B. (2020) Selenium Levels in Pediatric Patients with Endocrine Diseases: Evidence from a Systematic Review. *Facta Universitatis, Series: Medicine and Biology*, **22**, 25-33. <https://doi.org/10.22190/fumb210105002v>
- [8] Heitland, P. and Köster, H.D. (2018) Biomonitoring of Selenoprotein P in Human Serum by Fast Affinity Chromatography Coupled to ICP-MS. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, **221**, 564-568. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.02.006>
- [9] Saito, Y. (2021) Selenium Transport Mechanism via Selenoprotein P—Its Physiological Role and Related Diseases. *Frontiers in Nutrition*, **8**, Article ID: 685517. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.685517>
- [10] Burk, R.F. and Hill, K.E. (2009) Selenoprotein P—Expression, Functions, and Roles in Mammals. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, **1790**, 1441-1447. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.03.026>
- [11] Olson, G.T., Hoffman, D.M. and Burk, R.F. (2000) Selenoprotein P Expression in Liver and Transport to Tissues of Selenium-Deficient Rats. *Journal of Nutrition*, **130**, 2769-2774.
- [12] Byrns, C.N., Pitts, M.W., Gilman, C.A., et al. (2014) Mice Lacking Selenoprotein P and Selenocysteine Lyase Exhibit Severe Neurological Dysfunction, Neurodegeneration, and Audiogenic Seizures. *The FASEB Journal*, **28**, 753-764.
- [13] Schweizer, U., Streckfuss, F., Pelt, P., Carlson, B.A., Hatfield, D.L. and Köhrle, J. (2011) More Roles for Selenoprotein P: Local Selenium Storage and Recycling Protein in the Brain. *Biochemical Journal*, **435**, 459-460.
- [14] Apak, R., Özyürek, M., Güçlü, K. and Çapanoğlu, E. (2016) Antioxidant Activity/Capacity Measurement. 3. Reactive Oxygen and Nitrogen Species (ROS/RNS) Scavenging Assays, Oxidative Stress Biomarkers, and Chromatographic/Chemometric Assays. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **64**, 1046-1070. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b04744>
- [15] 张夏明, 徐刚. 微量元素硒与肾脏疾病关系的研究进展[J]. 浙江医学, 2018, 40(5): 529-533.

- [16] 凌华. 核因子 E2 相关因子 2 基因在低氧运动下的表达及其对机体抗氧化能力的调节作用[J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(1): 378-385.
- [17] Ojeda, S.R. and Lomniczi, A. (2014) Unravelling the Mystery of Puberty. *Nature Reviews Endocrinology*, **10**, 67-69. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.233>
- [18] Nishimura, K. Matsumiya, A. Tsujimu, K. (2001) Association of Selenoprotein P with Testosterone Production in Cultured Leydig Cells. *Archives of Andrology*, **47**, 67-76. <https://doi.org/10.1080/01485010152104026>
- [19] Toh, P., Nicholson, J.L., Vetter, A.M., Berry, M.J. and Torres, D.J. (2022) Selenium in Bodily Homeostasis: Hypothalamus, Hormones, and Highways of Communication. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 15445. <https://doi.org/10.3390/ijms232315445>
- [20] Seminara, S.B., Messenger, S., Chatzidaki, E.E., Thresher, R.R., Acierno, J.S., Shagoury, J.K., et al. (2003) The GPR54 Gene as a Regulator of Puberty. *New England Journal of Medicine*, **349**, 1614-1627. <https://doi.org/10.1056/nejmoa035322>
- [21] 王莉, 李娟. 儿童硒营养状态评估指标的研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(8): 852-855.
- [22] Zhang, Y., Li, X., Wang, H., et al. (2023) Serum Selenoprotein P Levels in Children and Adolescents: Reference Ranges and Correlation with Pubertal Development. *Biological Trace Element Research*, **201**, 1123-1131.
- [23] Bailes, J. and Soloviev, M. (2021) Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) and Its Monitoring in Medical Diagnostic and in Sports. *Biomolecules*, **11**, Article 217. <https://doi.org/10.3390/biom11020217>
- [24] Jensen-Cody, S.O. and Potthoff, M.J. (2021) Hepatokines and Metabolism: Deciphering Communication from the Liver. *Molecular Metabolism*, **44**, Article 101138. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101138>
- [25] LeRoith, D., Holly, J.M.P. and Forbes, B.E. (2021) Insulin-Like Growth Factors: Ligands, Binding Proteins, and Receptors. *Molecular Metabolism*, **52**, Article 101245. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101245>
- [26] Yan, K.Y., Deng, H.L., Zhang, Y.F., et al. (2023) Association between Insulin Like Growth Factor-1 and Severe Hand, Foot and Mouth Disease. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Infectious Diseases*, **17**, 151-157.
- [27] 闫凯悦, 邓慧玲, 张玉凤, 等. 胰岛素样生长因子-1 与手足口病重症化的相关性研究[J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2023, 17(3): 151-157.
- [28] Han, B., Shao, Y. and Wang, Y. (2024) Effect of Insulin-Like Growth Factor-1 on Vascular Remodeling and Apoptosis of Cardiomyocytes in Rats with Coronary Heart Disease. *Trauma Critical Care Medicine*, **12**, 121-125.
- [29] Wray, S. (2010) From Nose to Brain: Development of Gonadotrophin-Releasing Hormone-1 Neurones. *Journal of Neuroendocrinology*, **22**, 743-753. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2010.02034.x>
- [30] Smedlund, K.B. and Hill, J.W. (2020) The Role of Non-Neuronal Cells in Hypogonadotropic Hypogonadism. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **518**, Article 110996. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110996>
- [31] Navarro, V.M., Gottsch, M.L., Chavkin, C., Okamura, H., Clifton, D.K. and Steiner, R.A. (2009) Regulation of Gonadotrophin-Releasing Hormone Secretion by Kisspeptin/Dynorphin/Neurokinin B Neurons in the Arcuate Nucleus of the Mouse. *The Journal of Neuroscience*, **29**, 11859-11866. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1569-09.2009>
- [32] Dees, W.L., Hiney, J.K. and Srivastava, V.K. (2021) IGF-1 Influences Gonadotropin-Releasing Hormone Regulation of Puberty. *Neuroendocrinology*, **111**, 1151-1163. <https://doi.org/10.1159/000514217>
- [33] Liu, G., Liu, D., Zhu, M., Zhang, M., Li, C., Xu, X., et al. (2025) Insulin-Like Growth Factor-1 Promotes the Testicular Sperm Production by Improving Germ Cell Survival and Proliferation in High-Fat Diet-Treated Male Mice. *Andrology*, **13**, 342-358. <https://doi.org/10.1111/andr.13645>
- [34] Mohammed-Geba, K., Martos-Sitcha, J.A., Galal-Khallaf, A., Mancera, J.M. and Martínez-Rodríguez, G. (2016) Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) Regulates Prolactin, Growth Hormone, and IGF-1 Receptor Expression in the Pituitary Gland of the Gilthead Sea Bream Sparus Aurata. *Fish Physiology and Biochemistry*, **42**, 365-377. <https://doi.org/10.1007/s10695-015-0144-8>
- [35] 谢理玲, 张雨琴, 杨玉, 杨利, 张东光. 血清 IGF-1 对特发性中枢性性早熟诊断的预测价值[J]. 实用临床医学, 2024, 25(3): 55-59.
- [36] 毛开宇, 陈安淼, 彭唯实, 等. 纳米硒对夏季舍饲雷州山羊生长性能和血液参数的影响[J]. 饲料研究, 2025, 48(6): 1-6.
- [37] Şişli, H.B., Hayal, T.B., Şenkal, S., Kıratlı, B., Sağraç, D., Seçkin, S., et al. (2022) Apelin Receptor Signaling Protects GT1-7 GnRH Neurons against Oxidative Stress in Vitro. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **42**, 753-775. <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00968-2>
- [38] 陈雨佳, 刘敏, 张晓波. 氧化应激通过调控下丘脑 Kisspeptin/GPR54 通路参与女童中枢性性早熟的机制探讨[J]. 中国当代儿科杂志, 2024, 26(3): 258-263.
- [39] Köksal, T., Yalçın, S.S. and Uçaktürk, S.A. (2023) Oxidant-Antioxidant Balance in Girls with Precocious Puberty: A

-
- Case-Control Study. *International Journal of Environmental Health Research*, **33**, 299-306.
<https://doi.org/10.1080/09603123.2022.2025767>
- [40] Terasaka, T., Adakama, M.E., Li, S., Kim, T., Terasaka, E., Li, D., *et al.* (2017) Reactive Oxygen Species Link Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor Signaling Cascades in the Gonadotrope. *Frontiers in Endocrinology*, **8**, Article ID: 286. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00286>
- [41] Li, X., Zhang, Y., Chen, L., *et al.* (2022) Selenium Deficiency-Induced Selenoprotein P Reduction Accelerates Puberty Onset in Female Rats via Hypothalamic Oxidative Stress. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 8456.
- [42] Navarro, V.M. and Tena-Sempere, M. (2011) Kisspeptins and the Control of Gonadotropin Secretion. *Endocrine Reviews*, **32**, 555-604.
- [43] Chen, L., Li, X., Wang, H., *et al.* (2022) Oxidative Stress Upregulates Kiss1 Expression in Hypothalamic Neurons via NF- κ B Signaling Pathway. *Neuroendocrinology*, **112**, 1257-1266.
- [44] Matsui, H., Kawamura, K., Kinoshita, M., *et al.* (2019) Oxidative Modification of GPR54 Enhances Kisspeptin Signaling. *Journal of Biological Chemistry*, **294**, 10876-10885.