

肥胖与中枢性性早熟关联性研究：从流行病学到机制探索的系统综述

李娅娅, 谢坤霞

延安大学医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2026年3月8日; 录用日期: 2026年4月2日; 发布日期: 2026年4月9日

摘要

肥胖与中枢性性早熟的关联已成为儿科内分泌领域的研究热点。本文系统梳理了关于肥胖与性早熟关系的研究文献, 从流行病学证据、机制探索、诊断挑战、干预策略四个维度对既有研究进行归纳与评述。研究发现, 流行病学研究已确认肥胖是中枢性性早熟的重要危险因素, 但其因果关系及具体机制仍在深入探索中; 机制研究主要涉及肠道菌群-代谢物-性腺轴调控、下丘脑炎症通路、表观遗传修饰等方向; 临床诊断方面, 肥胖对传统诊断指标如GnRH激发试验峰值产生显著影响, 亟需建立针对肥胖儿童的特异性诊断标准; 干预研究则从生活方式干预、天然产物提取物到新型药物靶点, 呈现出多元化的探索态势。未来研究需进一步整合多组学技术, 深入探讨肥胖导致性早熟的分子机制, 并开展大规模临床随机对照试验以验证干预措施的有效性。

关键词

肥胖, 中枢性性早熟, 下丘脑-垂体-性腺轴, 肠道菌群, 诊断标准

Research on the Association between Obesity and Central Precocious Puberty: A Systematic Review from Epidemiology to Mechanism Exploration

Yaya Li, Kunxia Xie

School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: March 8, 2026; accepted: April 2, 2026; published: April 9, 2026

Abstract

The association between obesity and central precocious puberty has become a research hotspot in the field of pediatric endocrinology. This article systematically reviews the literature on the relationship between obesity and precocious puberty, summarizing and discussing existing research from four dimensions: epidemiological evidence, mechanism exploration, diagnostic challenges, and intervention strategies. The study finds that epidemiological research has confirmed obesity as a significant risk factor for central precocious puberty, although its causal relationship and specific mechanisms require further in-depth exploration. Mechanistic studies primarily focus on areas such as the gut microbiota-metabolite-gonadal axis regulation, hypothalamic inflammatory pathways, and epigenetic modifications. In clinical diagnosis, obesity significantly impacts traditional diagnostic indicators, such as the peak value in GnRH stimulation tests, highlighting an urgent need to establish specific diagnostic criteria for obese children. Intervention research shows a trend of diversified exploration, ranging from lifestyle interventions and natural product extracts to novel drug targets. Future studies should further integrate multi-omics technologies to delve into the molecular mechanisms by which obesity leads to precocious puberty and conduct large-scale randomized controlled clinical trials to validate the effectiveness of intervention measures.

Keywords

Obesity, Central Precocious Puberty, Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis, Gut Microbiota, Diagnostic Criteria

Copyright © 2026 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)是指由于下丘脑-垂体-性腺轴(Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis, HPGA)的提前激活,导致女孩7.5岁前、男孩9岁前出现第二性征发育的内分泌疾病。与此同时,儿童肥胖已成为全球性的公共卫生问题,其患病率在过去几十年中持续攀升。近年来,大量临床观察和流行病学研究提示,肥胖与中枢性性早熟之间存在密切关联,肥胖儿童发生性早熟的风险显著高于正常体重儿童。这一关联的发现引发了学界的广泛关注:肥胖究竟如何影响青春发动的时序?是脂肪组织分泌的激素直接作用于性腺轴,还是通过代谢炎症、肠道菌群失衡等间接途径产生影响?肥胖对性早熟的临床诊断和治疗又带来哪些挑战?针对这些问题,国内外学者从流行病学、临床医学、基础研究等多个层面展开了系统探索。特别是2020年以来,随着多组学技术的发展和多中心临床研究的开展,该领域取得了重要进展。本文旨在对近五年关于肥胖与中枢性性早熟关联性的研究文献进行系统综述,从流行病学证据、发病机制、临床诊断、干预策略四个维度梳理主要研究成果,分析现有研究的不足,并展望未来研究方向,以期对临床实践和基础研究提供参考。

2. 文献回顾

2.1. 流行病学证据:肥胖与性早熟的关联确认

Li S.等[1]发表综述文章,系统梳理了儿童肥胖与中枢性性早熟关系的现有证据,提出肥胖可能通过

多种机制影响青春发动的启动时间, 包括瘦素水平升高、胰岛素抵抗、脂肪因子失衡等途径, 该综述整合了多项横断面研究和队列研究的数据, 明确了肥胖与性早熟的正向关联。Liu Y.等[2]开展了一项基于中国学龄儿童的人群研究, 使用了多阶段分层整群抽样方法收集了全国多个地区的数据, 结果发现中国儿童性早熟的患病率呈现逐年上升趋势, 且与超重和肥胖率的变化趋势高度一致, 提示肥胖流行可能是性早熟发病率上升的重要驱动因素。Gaiyan L.等[3]采用病例对照研究设计, 纳入了某医院收治的中枢性性早熟患儿和同期健康体检儿童, 通过多因素 Logistic 回归分析发现肥胖是中枢性性早熟的独立危险因素, 其 OR 值达到 2.31, 这一发现为肥胖与性早熟的因果关系提供了临床证据。Yongfu S.等[4]发表系统综述与 Meta 分析, 证实患有性早熟风险的儿童发生肥胖的总体风险是未患病儿童的 1.94 倍, 且该关联在女孩中更为显著, 为肥胖与性早熟的关系提供了强有力的证据。Zaw Y.等[5]采用基于人群的横断面调查方法, 对山东省曲阜市的学龄儿童进行了整群抽样, 发现该地区儿童性早熟的总患病率为 1.74%, 研究证实超重和肥胖是性早熟的独立危险因素, 并为中国儿童性早熟的分布特征和制定针对性的地区防控策略提供了证实依据。

2.2. 机制探索：从肠道菌群到神经内分泌通路

1. 肠道菌群 - 性腺轴调控机制

Li W.等[6]通过高脂饮食诱导的肥胖性早熟雌性大鼠模型, 运用 16S rRNA 测序和靶向代谢组学技术, 发现肥胖大鼠肠道菌群组成发生显著改变, 短链脂肪酸产生菌丰度下降, 血清中短链脂肪酸水平降低, 进一步通过粪菌移植实验证实, 肠道菌群及其代谢产物可通过调控 HPGA 轴功能影响青春发动的时序。Yinhu L.等[7]采用多组学联合分析方法, 对肥胖性早熟患儿和健康对照儿童的粪便样本进行了宏基因组测序和血清代谢组学分析, 发现一氧化氮代谢通路在两组间存在显著差异, 提出肠道菌群可能通过调节一氧化氮水平参与性早熟的发生。Qian Y.等[8]在前期研究基础上进一步深入, 使用抗生素处理和粪菌移植技术构建了菌群干预模型, 证实肠道菌群可通过影响下丘脑 - 性腺轴功能调节肥胖相关性早熟的发病过程, 其机制可能与短链脂肪酸调控下丘脑 GnRH 神经元活性有关。Wang L.等[9]对肥胖、性早熟和正常对照儿童的肠道菌群进行比较分析, 发现肥胖性早熟儿童肠道中拟杆菌门丰度升高、厚壁菌门丰度降低, 且菌群多样性与性激素水平存在显著相关性, 提示肠道菌群可作为肥胖与性早熟关联的潜在生物标志物。Yue M.等[10]发表叙事性综述, 系统梳理并深入探讨肠道菌群与性早熟之间的机制性关联, 强有力地支持了“肠道菌群 - 脑 - 性腺轴”这一概念, 肠道菌群被视为肥胖诱导性早熟的关键和可干预的中间环节。

2. 天然产物干预机制

Gao S.等[11]采用血清代谢组学结合分子对接技术, 探讨了表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)预防肥胖诱导性早熟的作用机制, 发现 EGCG 可通过调控多个代谢通路, 包括氨基酸代谢、脂质代谢等, 发挥其保护作用, 分子对接结果显示 EGCG 可与性腺轴相关靶点蛋白稳定、高亲和力地结合。Gu Q.等[12]运用多组学分析方法, 整合转录组学、代谢组学和蛋白质组学数据, 深入解析了 EGCG 预防肥胖性早熟的作用机制, 发现 EGCG 可逆转高脂饮食引起的下丘脑基因表达谱改变, 特别是与神经肽 Y、Kisspeptin 等相关的信号通路。Qiuyun G.等[13]采用代谢组学与网络药理学相结合的研究策略, 预测了 EGCG 治疗肥胖相关性早熟的潜在靶点, 并通过实验验证了 EGCG 对下丘脑神经元细胞中关键信号通路的调控作用, 为 EGCG 的临床应用提供了理论基础。Qiuyun G.等[14]在动物模型中证实, EGCG 可通过调控神经肽 B/神经肽 3 受体信号通路延缓肥胖小鼠的青春发动, 该研究首次将绿茶提取物与神经内分泌通路联系起来, 为理解 EGCG 的作用机制提供了新视角。Jiang Y.等[15]使用雌性 Sprague-Dawley 大鼠模型, 研究了大豆皂苷 Aa 预防肥胖相关性早熟的作用, 发现该化合物可通过抑制下丘脑 - 垂体 - 性腺轴的功能, 降低促性腺激素释放激素和促黄体生成素的水平, 从而延缓青春的启动。Peng M.等[16]以柑橘代代花生理

落果为研究对象, 探讨其在高脂饮食诱导肥胖小鼠中的作用, 发现该提取物可通过调节脂质代谢和肠道菌群组成发挥减重作用, 并间接影响性腺轴功能, 为开发新型功能性食品提供了思路。

3. 信号通路与分子机制

Chunjie J.等[17]研究了靛玉红-3'-单肟在肥胖诱导的中枢性性早熟中的作用, 发现该化合物可通过 ERK-Sp1-KISS-1/GPR54 信号轴增强 GnRH 激动剂的疗效, 同时维持正常的骨生长和体重, 为性早熟联合治疗提供了新策略。Stathori G.等[18]发表综述文章, 系统梳理了肥胖、饮食、下丘脑炎症与中枢性性早熟之间的关系, 提出高脂饮食可通过激活下丘脑小胶质细胞, 诱发局部炎症反应, 进而影响 Kisspeptin 神经元的功能, 最终导致 HPGA 轴的提前激活。Calcaterra V.等[19]从营养环境角度探讨了儿童肥胖与性早熟的关联, 重点关注高脂饮食在其中的作用, 提出膳食脂肪可能通过改变膜流动性、影响神经递质释放等途径直接作用于下丘脑神经元。Danchun C. [20]发表评论文章, 对 Li W.等[7]关于肠道菌群和短链脂肪酸调控 HPGA 轴的研究进行了深入解读, 强调该研究为理解肥胖与性早熟的机制联系提供了新的视角, 并指出未来研究应关注特定菌群代谢产物的作用。

4. 遗传与环境因素

Xue P.等[21]采用病例对照研究结合候选基因分型方法, 分析了肥胖相关单核苷酸多态性与性早熟的关系, 发现多个肥胖易感基因位点(如 FTO、SEC16B)与性早熟风险显著相关, 且存在基因-环境交互作用。Calcaterra V.等[22]从环境内分泌干扰物角度切入, 系统评估了食品中邻苯二甲酸酯和双酚 A 的暴露对儿童性早熟和早发型肥胖的风险, 提出这些化合物可通过干扰内源性激素代谢, 同时促进脂肪堆积和性腺轴激活。Tingting Y.等[23]发表了一项多中心前瞻性队列研究方案, 计划通过长期随访观察儿童肥胖及遗传因素对性早熟的影响, 该研究将整合环境暴露、遗传易感性和表观遗传学数据, 为揭示肥胖与性早熟的因果关系提供高质量证据。

2.3. 临床诊断: 肥胖对诊断标准的挑战

Sakornyutthadej N.等[24]对肥胖和正常体重女孩的 GnRH 激动剂激发试验结果进行了比较分析, 发现肥胖女孩在激发试验中达到的促黄体生成素峰值显著低于正常体重女孩, 提出在肥胖人群中诊断中枢性性早熟需要采用更低的促黄体生成素截断值, 血清 LH 峰值临界值下调至 4 IU/L 时, 诊断灵敏度和特异度更高, 分别为 86%和 93%。Zeng B.等[25]采用曲普瑞林激发试验评估了超重或肥胖女孩的尿促性腺激素水平, 发现肥胖或超重女孩的尿 LH/肌酐比值与血清 LH 峰值高度相关, 当该比值切点取 240 IU/mol 时, 诊断中枢性性早熟的灵敏度和特异度均很高, 建议可将尿促性腺激素作为肥胖儿童性早熟诊断的无创替代指标。Siraz G. U.等[26]研究了肥胖对特发性中枢性性早熟女孩 GnRH 激发试验结果的影响, 发现肥胖 CPP 组的基础促黄体生成素水平和激发后峰值均低于非肥胖组 CPP 组, 提示在解读肥胖儿童的激发试验结果时需考虑体重因素的影响。Emel S. E. 和 Enver S. [27]比较了肥胖与正常体重中枢性性早熟患儿的 MKRN3 水平, 发现肥胖组 CPP 患者的血清 MKRN3 水平显著高于正常体重 CPP 组, 该发现为“肥胖如何导致青春提前”这一临床现象提供了新的分子层面的解释线索, 将已知的遗传因素(MKRN3)与获得性因素(肥胖)联系起来。Huang H. R.等[28]基于临床数据构建了肥胖女孩中枢性性早熟风险的列线图预测模型, 纳入年龄、体重指数、骨龄、基础促黄体生成素等指标, 模型的外部验证集的 AUC 达到 0.85, 为临床筛查高危人群提供了简便工具。Li Y.等[29]研究了肥胖儿童的糖脂代谢状态及其与性早熟的相关性, 发现存在性早熟的肥胖儿童其空腹胰岛素、甘油三酯水平显著高于单纯肥胖儿童, 提示代谢紊乱程度与性腺轴激活存在关联。Cui X.等[30]分析了中枢性性早熟儿童的血糖和血脂代谢变化, 并重点探讨了这些变化与肥胖之间的相互作用。研究发现, CPP 儿童已存在早期糖脂代谢紊乱迹象, 且这种紊乱在合

并肥胖的 CPP 儿童中显著加剧, 表明肥胖与 CPP 对儿童代谢健康的影响具有协同效应。

2.4. 干预策略：生活方式与药物探索

1. 生活方式干预

Elnaz S.等[31]采用随机对照试验设计, 评估了联合运动训练对超重和肥胖中枢性性早熟女孩的影响, 发现 12 周联合运动训练显著增加了脂联素水平, 降低了抵抗素水平, 并显著改善了性征发育进程(如卵巢体积、LH/FSH 比值下降), 为肥胖 CPP 女孩提供了非药物治疗证据。Ali H.等[32]在前期研究基础上进一步探讨了联合训练结合皮质醇降低对肥胖性早熟女孩心理健康的影响, 发现该综合干预不仅能改善内分泌指标, 还能显著降低焦虑和抑郁评分, 提高生活质量。Hee Y. H.等[33]研究聚焦于已确诊为性早熟的儿童群体, 发现其中肥胖的发生与特定的儿童饮食习惯和父母健康状况密切相关。具体而言, 高能量密度饮食、频繁外出就餐以及父母超重/肥胖, 是性早熟儿童并发肥胖的显著危险因素。

2. 天然产物与膳食补充

Luyao X.等[34]开展了一项随机对照试验, 研究了脱咖啡因绿茶多酚对肥胖女孩体脂和性早熟的影响, 发现每天补充绿茶多酚持续 6 个月可显著降低体重指数和体脂率, 同时延缓乳房发育进程, 提示绿茶多酚可作为肥胖性早熟的安全干预手段。Liang Y.等[35]从中医理论出发, 提出穴位埋线可能是干预肥胖相关性性早熟的潜在疗法, 该文系统阐述了穴位埋线通过调节下丘脑 - 垂体 - 性腺轴和改善能量代谢的双重作用机制。Ullah R.等[36]使用小鼠模型研究了隔日禁食对青春期发育的影响, 发现在正常饮食小鼠隔日禁食会延迟青春期启动, 但在高脂饮食诱导的肥胖小鼠中, 可预防肥胖并延缓性早熟。隔日禁食作为一种饮食干预, 能通过预防高脂饮食诱导的肥胖和瘦素抵抗, 有效阻断肥胖性早熟的发生; 但在营养充足的正常个体中, 它本身会因能量限制而延迟青春期。

3. 药物干预与治疗反应

Kim H. S. [37]对 Thanectrakool T. [38]等的研究发表评论, 指出在肥胖中枢性性早熟患儿中使用 GnRH 激动剂时需关注药代动力学变化, 肥胖可能影响药物的分布容积和清除率, 从而影响治疗效果, 建议在肥胖患儿中进行治疗药物监测。Abargil S. L.等[39]观察了特发性性早熟/快进展型青春期女孩接受 GnRH 激动剂治疗期间的体脂指数变化、饮食习惯和生活质量, 治疗期间患儿体脂率和中心性肥胖指标显著增加, 但并未伴随不健康饮食行为的增加, 且生活质量得到显著改善。

3. 总结与展望

通过对上述文献的系统梳理, 当前关于肥胖与中枢性性早熟关系的研究呈现出从现象描述向机制解析、从单一因素向系统调控、从临床观察到精准干预的纵深演进态势。以下从理论整合、临床转化、方法学创新三个维度对现有研究进行深度剖析。

3.1. 理论框架的演进：从线性因果到网络调控

早期研究多基于“脂肪组织 - 性腺轴”的线性因果模型, 聚焦于瘦素、胰岛素等单一分子的中介作用。然而, 近年来多组学技术的广泛应用揭示, 肥胖影响青春发动的机制远非单一通路所能概括, 而是涉及肠道菌群 - 代谢物 - 神经免疫 - 表观遗传的多层级网络调控。特别是“肠道菌群 - 代谢物 - 脑 - 性腺轴”理论框架的提出, 将外周代谢稳态与中枢神经内分泌调控有机联结, 为理解肥胖如何重塑青春发动的时空程序提供了整合性视角。这一理论转向具有重要的认识论意义: 它提示我们, 青春发动的调控并非孤立的内分泌事件, 而是机体能量状态、代谢稳态、免疫微环境与神经内分泌系统协同演化的结果。肥胖作为一种全身性代谢紊乱状态, 通过多重途径重构这一协同网络, 最终导致 HPGA 的提前激活。值

得深思的是,这一网络调控模型与“代谢编程”“发育可塑性”等理论相互呼应,暗示生命早期能量-代谢-免疫的交互作用可能通过表观遗传机制对青春发适时点产生远期影响。未来研究需进一步整合暴露组学、表观基因组学和代谢组学数据,构建肥胖影响青春发适的动态网络模型,识别关键调控节点与干预靶点。

3.2. 临床转化的困境与突破: 诊断标准的精准化重构

肥胖对传统 CPP 诊断指标的显著影响,揭示了现有诊断体系在代谢异常背景下的适用性危机。多项研究一致发现,肥胖儿童的 GnRH 激发试验 LH 峰值显著降低,若沿用正常体重儿童的诊断阈值,将导致相当比例的肥胖 CPP 患儿漏诊。这一发现不仅具有直接的临床警示意义,更深层次地折射出当代儿科内分泌学面临的方法论挑战:基于正常人群建立的诊断标准,在代谢异常日益普遍的今天,是否需要重新校准?从临床转化角度,当前研究呈现出三条解决路径:一是建立肥胖特异的生物标志物截断值,如将 LH 峰值临界值下调至 4 IU/L;二是开发无创替代指标,如尿 LH/肌酐比值,降低激发试验的侵入性和操作难度;三是构建多参数联合预测模型,整合临床、影像、生化指标,实现风险分层与精准筛查。这些探索体现了精准医学理念在儿科内分泌领域的落地实践,但也提出了新的科学问题:诊断标准的调整是否应考量肥胖程度、脂肪分布类型、代谢表型等个体差异?是否存在跨种族、跨性别的通用截断值?这些问题的回答需要更大规模、多中心、前瞻性临床研究的支撑。

3.3. 机制-干预的桥接: 从天然产物到精准靶向

干预研究的多元化态势折射出该领域从“对症治疗”向“对因干预”的范式转型。以 EGCG 为代表的天然产物研究尤为值得关注:多个研究团队从代谢组学、网络药理学、分子 docking 等角度,系统揭示了 EGCG 通过调控氨基酸代谢、脂质代谢、神经肽 B/NK3R 信号通路等多重机制,发挥预防和治疗肥胖性早熟的作用。这一研究进路体现了“天然产物-多靶点-网络调控”的研究范式,与肥胖影响青春发适的多机制特征高度契合。然而,从机制发现到临床转化仍面临诸多挑战:其一,天然产物的生物利用度、体内代谢轨迹、长期安全性尚缺乏系统评估;其二,动物模型中观察到的效应能否在人体中复现,亟需设计严谨的随机对照试验予以验证;其三,天然产物干预的剂量-反应关系、最佳干预窗口期、与常规治疗的协同效应等问题亟待阐明。未来研究应借鉴系统药理学研究策略,整合药代动力学/药效动力学模型、网络靶点预测与临床验证,推动天然产物从经验应用向循证干预的转化。

3.4. 方法学的反思与展望: 因果推断的挑战与路径

当前研究在方法学层面存在若干值得反思的问题。首先,研究对象的异质性较大,不同研究对 CPP 的诊断标准(如年龄界值、激发试验峰值阈值)、肥胖的分层定义(BMI 百分位数、z 评分)存在差异,影响了研究结果的可比性与 Meta 分析的可靠性。建议未来研究采用国际统一的诊断标准,并在报道时提供充分的亚组分析数据,以评估不同定义对研究结论的影响。其次,机制研究多基于动物模型,其发现能否外推至人类尚需验证;而人体研究又多为观察性设计,难以确立因果关系。针对这一困境,孟德尔随机化研究提供了一条可行的路径:利用肥胖相关遗传变异作为工具变量,可在一定程度上克服混杂和反向因果的干扰,为肥胖与性早熟的因果关系提供遗传学证据。此外,粪菌移植、代谢物干预等“因果性实验”在人体中的可行性探索,也为机制验证开辟了新途径。第三,现有研究多集中于女孩,对肥胖男孩性早熟的研究相对不足,形成了知识缺口。这一性别偏倚可能源于女孩性早熟更易被临床识别,但也可能反映了肥胖影响青春发适的真实性别差异。未来研究需有意识地将男孩纳入研究设计,探讨性别特异性的机制通路和干预策略。

3.5. 理论整合与未来方向：构建“代谢-发育”的整合生物学框架

综合上述分析, 肥胖与中枢性性早熟的关系已从早期的临床观察到当下的机制解析, 逐渐形成一个跨越多层次、涉及多系统的复杂科学图景。未来研究需超越还原论的思维定式, 在系统生物学层面整合以下研究方向: 一是开展生命历程视角的队列研究, 追踪从胚胎期、婴儿期、儿童期到青春期的代谢-发育轨迹, 识别关键暴露窗口和可干预时点; 二是构建多组学联合分析的技术平台, 整合宏基因组、代谢组、表观组、转录组数据, 揭示肥胖影响青春发劢的分子网络及其调控枢纽; 三是推进计算生物学与实验生物学的深度融合, 通过网络建模、因果推断算法与类器官模型、基因编辑技术的结合, 实现从相关关系到因果机制的跨越; 四是开展跨种族、跨文化的比较研究, 探讨遗传背景、饮食模式、生活方式对肥胖-性早熟关联的修饰作用, 为全球视野下的精准预防提供科学依据。

总之, 肥胖与中枢性性早熟的关系研究正处于从现象描述向机制解析、从单因素向系统整合的转型期。这一转型不仅将深化我们对能量代谢与生殖发育交叉领域的科学认知, 更有望为日益严峻的儿童肥胖与性早熟共病问题提供理论指导和实践工具。

参考文献

- [1] Shi, L., Jiang, Z. and Zhang, L. (2022) Childhood Obesity and Central Precocious Puberty. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 1056871.
- [2] Liu, Y., Yu, T., Li, X., Pan, D., Lai, X., Chen, Y., *et al.* (2021) Prevalence of Precocious Puberty among Chinese Children: A School Population-Based Study. *Endocrine*, **72**, 573-581. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02630-3>
- [3] Liu, G., Guo, J., Zhang, X., Lu, Y., Miao, J. and Xue, H. (2021) Obesity Is a Risk Factor for Central Precocious Puberty: A Case-Control Study. *BMC Pediatrics*, **21**, Article No. 509. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02936-1>
- [4] Song, Y., Kong, Y., Xie, X., Wang, Y. and Wang, N. (2023) Association between Precocious Puberty and Obesity Risk in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pediatrics*, **11**, Article ID: 1226933. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1226933>
- [5] Zhang, Y., Ni, J., Zhang, L., *et al.* (2022) The Prevalence of Precocious Puberty among Children in Qufu City, Shandong Province, China, a Population-Based Study. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 910119. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.910119>
- [6] Chen, D. (2023) Commentary: Gut Microbiota and Its Derived SCFAs Regulate the HPGA to Reverse Obesity-Induced Precocious Puberty in Female Rats. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1121124. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1121124>
- [7] Wang, L., Xu, H., Tan, B., Yi, Q., Liu, H., Deng, H., *et al.* (2022) Gut Microbiota and Its Derived SCFAs Regulate the HPGA to Reverse Obesity-Induced Precocious Puberty in Female Rats. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 1051797. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1051797>
- [8] Li, Y., Shen, L., Huang, C., Li, X., Chen, J., Li, S.C., *et al.* (2021) Altered Nitric Oxide Induced by Gut Microbiota Reveals the Connection between Central Precocious Puberty and Obesity. *Clinical and Translational Medicine*, **11**, e299. <https://doi.org/10.1002/ctm2.299>
- [9] Qian, Y., Fang, X., Chen, Y., Ding, M. and Gong, M. (2024) Gut Flora Influences the Hypothalamic-Gonadal Axis to Regulate the Pathogenesis of Obesity-Associated Precocious Puberty. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 28844. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-80140-8>
- [10] Wang, L., Yi, Q., Xu, H., Liu, H., Tan, B., Deng, H., *et al.* (2024) Alterations in the Gut Microbiota Community Are Associated with Childhood Obesity and Precocious Puberty. *BMC Microbiology*, **24**, Article No. 311. <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03461-8>
- [11] Yue, M. and Zhang, L. (2024) Exploring the Mechanistic Interplay between Gut Microbiota and Precocious Puberty: A Narrative Review. *Microorganisms*, **12**, Article 323. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12020323>
- [12] Gao, S., Xia, L., Jiang, C., Shao, B., Shao, Y., Li, X., *et al.* (2025) Exploring the Molecular Mechanism of EGCG in Preventing Obesity-Induced Precocious Puberty Based on Serum Metabolomics and Molecular Docking. *Frontiers in Nutrition*, **12**, Article ID: 1675535. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1675535>
- [13] Gu, Q., Du, Q., Xia, L., Lu, X., Wan, X., Shao, Y., *et al.* (2024) Mechanistic Insights into EGCG's Preventive Effects on Obesity-Induced Precocious Puberty through Multi-Omics Analyses. *Food & Function*, **15**, 11169-11185. <https://doi.org/10.1039/d4fo03844d>

- [14] Gu, Q., Xia, L., Du, Q., Shao, Y., He, J., Wu, P., *et al.* (2023) The Therapeutic Role and Potential Mechanism of EGCG in Obesity-Related Precocious Puberty as Determined by Integrated Metabolomics and Network Pharmacology. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1159657. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1159657>
- [15] Gu, Q., Wang, X., Xie, L., Yao, X., Qian, L., Yu, Z., *et al.* (2022) Green Tea Catechin EGCG Could Prevent Obesity-Related Precocious Puberty through NKB/NK3R Signaling Pathway. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **108**, Article 109085. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.109085>
- [16] Jiang, Y., Xie, W., Qin, D., Zheng, Q., Shen, H. and Lei, Y. (2025) Soyasaponin Aa Prevents Obesity-Related Precocious Puberty by Inhibiting Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Female Sprague-Dawley Rats. *Neuroendocrinology*, 1-16. <https://doi.org/10.1159/000550176>
- [17] Peng, M., Wang, C., Gao, Z., Fu, F., Li, G., Su, D., *et al.* (2024) *Citrus aurantium* L. 'Daidai' Physiological Premature Fruit Drop Relieves Obesity in High-Fat-Diet-Fed Mice via Modulating Lipid Metabolism and Gut Microbiota. *Food Bioscience*, **61**, Article 104713. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2024.104713>
- [18] Jiang, C., Qi, L., Xue, J. and Wang, Y. (2023) Indirubin-3'-Oxime Promotes the Efficacy of GnRH α in Obese-Induced Central Precocious Puberty and Maintains Normal Bone Growth and Body Weight via the ERK-Sp1-KISS-1/GPR54 Axis. *Cellular and Molecular Biology*, **69**, 188-194. <https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.4.29>
- [19] Stathori, G., Tzounakou, A., Vlahos, N.F., Charmandari, E. and Valsamakis, G. (2025) Unveiling the Link: Obesity, Diet, Hypothalamic Inflammation, and Central Precocious Puberty-Recent Insights and Implications. *Hormone Research in Paediatrics*, **99**, 185-193. <https://doi.org/10.1159/000544837>
- [20] Calcaterra, V., Rossi, V., Massini, G., Regalbuto, C., Hruby, C., Panelli, S., *et al.* (2023) Precocious Puberty and Microbiota: The Role of the Sex Hormone-Gut Microbiome Axis. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 1100911. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1000919>
- [21] Xue, P., Lin, J., Tang, J., Chen, Y., Yu, T., Chen, C., *et al.* (2024) Association of Obesity and Menarche SNPs and Interaction with Environmental Factors on Precocious Puberty. *Pediatric Research*, **96**, 1076-1083. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03168-6>
- [22] Calcaterra, V., Cena, H., Loperfido, F., Rossi, V., Grazi, R., Quatrala, A., *et al.* (2024) Evaluating Phthalates and Bisphenol in Foods: Risks for Precocious Puberty and Early-Onset Obesity. *Nutrients*, **16**, Article 2732. <https://doi.org/10.3390/nu16162732>
- [23] Yu, T., Yu, Y., Li, X., Xue, P., Yu, X., Chen, Y., *et al.* (2022) Effects of Childhood Obesity and Related Genetic Factors on Precocious Puberty: Protocol for a Multi-Center Prospective Cohort Study. *BMC Pediatrics*, **22**, Article No. 310. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03350-x>
- [24] Sakornyutthadej, N., Mahachoklertwattana, P., Wankanit, S. and Poomthavorn, P. (2024) Peak Serum Luteinising Hormone Cut-Off during Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Test for Diagnosing Central Precocious Puberty Was Lower in Girls with Obesity as Compared with Girls with Normal Weight. *Clinical Endocrinology*, **100**, 368-378. <https://doi.org/10.1111/cen.15026>
- [25] Zeng, B., Zhou, Y., Jia, R., Kong, F., Huang, P., Chen, M., *et al.* (2025) The Value of Urinary Gonadotropin after Triptorelin Stimulation Tests for Diagnosing Central Precocious Puberty in Girls with Overweight or Obesity: A Single-Center Study. *BMC Pediatrics*, **25**, Article No. 830. <https://doi.org/10.1186/s12887-025-06222-2>
- [26] Gul Siraz, U., Karadag, A., Ozsoy, N.S., Kaygi Tartici, E., Aliyeva, A., Kurtoglu, S., *et al.* (2025) The Effect of Obesity on the GnRH Stimulation Test in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty. *European Journal of Pediatrics*, **184**, Article No. 254. <https://doi.org/10.1007/s00431-025-06077-w>
- [27] Eren, S.E. and Şimşek, E. (2023) Comparison of Makorin Ring Finger Protein 3 Levels between Obese and Normal Weight Patients with Central Precocious Puberty. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, **15**, 182-189. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2023.2022-6-6>
- [28] Huang, R., Yang, L., Yang, Y., Xu, Q., Xie, L. and Cao, L. (2024) Development and Application of a Nomogram Model for Predicting the Risk of Central Precocious Puberty in Obese Girls. *Frontiers in Pediatrics*, **12**, Article ID: 1421775. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1421775>
- [29] Li, Y., Rong, R. and Zhang, X. (2025) Status of Glucose and Lipid Metabolism in Obese Children and Its Correlation with Precocious Puberty. *Asian Journal of Surgery*, **48**, 5708-5709. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2025.03.202>
- [30] Cui, X., Sun, X., Li, Q. and Chen, Z. (2025) Changes in Blood Glucose and Lipid Metabolism Levels in Children with Central Precocious Puberty and Its Correlation with Obesity. *Frontiers in Pediatrics*, **12**, Article ID: 1488522. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1488522>
- [31] Shokri, E., Heidarianpour, A. and Razavi, Z. (2021) Positive Effect of Combined Exercise on Adipokines Levels and Pubertal Signs in Overweight and Obese Girls with Central Precocious Puberty. *Lipids in Health and Disease*, **20**, Article No. 152. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01588-5>
- [32] Heidarianpour, A., Shokri, E., Sadeghian, E., Cheraghi, F. and Razavi, Z. (2023) Combined Training in Addition to

- Cortisol Reduction Can Improve the Mental Health of Girls with Precocious Puberty and Obesity. *Frontiers in Pediatrics*, **11**, Article ID: 1241744. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1241744>
- [33] Hong, Y.H., Woo, Y.J., Lee, J.H., Shin, Y. and Lim, H. (2020) Association between Dietary Habits and Parental Health with Obesity among Children with Precocious Puberty. *Children*, **7**, Article 220. <https://doi.org/10.3390/children7110220>
- [34] Xie, L., Tang, Q., Yao, D., Gu, Q., Zheng, H., Wang, X., *et al.* (2021) Effect of Decaffeinated Green Tea Polyphenols on Body Fat and Precocious Puberty in Obese Girls: A Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article ID: 736724. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.736724>
- [35] Liang, Y., Yuan, Y. and Yang, J. (2024) Acupoint Catgut Embedding: A Potential Intervention Strategy for Obesity-Related Precocious Puberty. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article ID: 1448111. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1448111>
- [36] Ullah, R., Xue, C., Wang, S., Qin, Z., Rauf, N., Zhan, S., *et al.* (2024) Alternate-Day Fasting Delays Pubertal Development in Normal-Weight Mice but Prevents High-Fat Diet-Induced Obesity and Precocious Puberty. *Nutrition & Diabetes*, **14**, Article No. 82. <https://doi.org/10.1038/s41387-024-00335-w>
- [37] Kim, S. (2025) Commentary on “Treatment of Overweight and Obese Girls Experiencing Central Precocious Puberty: A Comparison of the Effectiveness of Leuprolide Acetate and Triptorelin Pamoate”. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, **30**, 163-164. <https://doi.org/10.6065/apem.2524104edi04>
- [38] Thaneetrakool, T., Aroonparkmongkol, S., Chatdamrongsakool, K., Numsriskulrat, N., Supornsilchai, V., Wacharasindhu, S., *et al.* (2025) Treatment of Overweight and Obese Girls Experiencing Central Precocious Puberty: A Comparison of the Effectiveness of Leuprolide Acetate and Triptorelin Pamoate. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, **30**, 207-212. <https://doi.org/10.6065/apem.2448208.104>
- [39] Loochi, S.A., Demol, S., Nagelberg, N., Lebenthal, Y., Phillip, M. and Yackobovitch-Gavan, M. (2021) Gonadotropin Releasing Hormone Analogue Therapy in Girls with Idiopathic Precocious Puberty/Early-Fast Puberty: Dynamics in Adiposity Indices, Eating Habits and Quality of Life. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **34**, 373-383. <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0471>