

青春期性早熟:開創腦腸軸新穎治療

陳揚卿醫師

中文摘要

性早熟是指青春期異常提前，導致青少年和成年期出現健康不良後果的現象，青春期發育是藉由遺傳和環境因素進行性發育的複雜生物過程。GnRH 促進劑是目前在臨床上對於治療性早熟具有治療效果的藥物，但是伴隨著副作用；本團隊提出假設，性早熟乃是腦腸軸疾患，並有系列研究證實(*Pediatr Res.* 2025; *Life Sci.* 2024 Aug 1;350:122789; *Frontiers in Public Health* 2022;10:854477)。接著，我們探討設計精準後生元作為治療性早熟的輔助療法的發展與功效。本研究採用合併甘草素和後生元(M190011)給予 Danazol 誘導性早熟的母大鼠進行治療 22 天(出生後第 13~34 天)，結果顯示，合併甘草素和後生元(M190011)給予 Danazol 誘導性早熟的母大鼠有顯著性的延遲性早熟的時間，並且在循環系統的 LH 和 E2 的蛋白質表現量水平也降低，但是大鼠血清中牛磺膽酸(一種結合性膽酸)在循環的表現水平上升；此外，還增加腸道微生物的 α 的多樣性和改變 β 的多樣性。合併甘草素和 M190011(15%)給予 Danazol 誘導性早熟的母大鼠有顯著性延遲位於下視丘的 GnRH 和 Kisspeptin 神經元釋放 GnRH 和 Kiss-1，並且強化 MKRN3 的蛋白水平。先前的研究已經證明 MKRN3 是一種鋅手指蛋白，可藉由抑制 Kisspeptin 神經元來阻止青春期的進程；因此，後生元可能藉著影響 MKRN3，抑制 GnRH 和 Kisspeptin 神經元的活性導致青春期的時間延遲。在下丘腦中，於丹那唑(danazol)誘導的雌鼠性早熟模型裡，聯合處理 MAG 與 M190011 (15%)可顯著降低 LH 蛋白水準，延遲 GnRH 與 KISS-1 分別自 GnRH 與 kisspeptin 神經元的釋放，並提高 MKRN3 的蛋白表現。由於 MAG 與 M190011 皆具高度親水性，因此不太可能跨越血腦障壁(BBB)；其對下丘腦的影響可能是透過改變腸道微生物群與腸道菌代謝產物膽汁酸譜而間接產生。既往研究顯示，牛磺膽酸(taurocholate)屬於結合型膽汁酸，可穿越 BBB，並作為一種神經調節因子。牛磺膽酸可活化武田 G 蛋白偶聯受體 5 (TGR5)，進而啟動下游的 cAMP/PKA 與 ERK1/2 訊息傳遞。為驗證此機制，我們將以 N44 或 GT1-7 下丘腦神經元細胞株處理牛磺膽酸，檢測其是否調控 GnRH 釋放，並釐清其藥理途徑。