

论著·临床研究

不同病因矮身材儿童 TW2-R、C、T 骨龄评分特征研究

崔蕴璞 张铭涛 王新利

(北京大学第三医院儿科, 北京 100191)

[摘要] **目的** 探讨不同病因矮身材儿童 TW2-R、C、T 骨龄评分特征, 为矮身材的病因诊断提供参考。**方法** 以 363 例未经治疗的矮身材儿童为研究对象, 根据病因分为 4 组: 生长激素缺乏症 (GHD, 27 例)、特发性矮小 (ISS, 280 例)、小于胎龄儿 (SGA, 41 例)、Turner 综合征 (TS, 15 例)。拍摄左手腕骨骨龄片, 应用 TW-2 骨龄评分法对各组患儿 R 骨龄、C 骨龄及 T 骨龄进行评分, 将各序列骨龄与年龄对比分析。**结果** GHD 组男、女儿童表现为 R 骨龄、C 骨龄及 T 骨龄均较年龄落后 2 岁以上。ISS 组男童 R 骨龄、C 骨龄及 T 骨龄较年龄落后约 1 岁; ISS 组女童各序列骨龄与年龄比较无显著差异。SGA 组男、女儿童各序列骨龄与年龄比较无显著差异。TS 组 R 骨龄及 T 骨龄较年龄显著落后, C 骨龄与年龄比较无显著差异。**结论** 不同病因所致的矮身材儿童具有不同的 TW-2 R、C、T 各序列骨龄特点。TW-2 R、C、T 各序列骨龄的评估对于矮身材儿童病因的诊断具有辅助作用。**[中国当代儿科杂志, 2015, 17(5): 464-468]**

[关键词] 骨龄评估; 生长激素缺乏症; 特发性矮小; 小于胎龄儿; Turner 综合征; 儿童

Characteristics of R bone age, C bone age, and T bone age in children with different causes of short stature based on Tanner and Whitehouse skeletal age assessment system 2

CUI Yun-Pu, ZHANG Ming-Tao, WANG Xin-Li. Department of Pediatrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China (Wang X-L, Email: obesity530@126.com)

Abstract: Objective To study the characteristics of R bone age, C bone age, and T bone age in children with different causes of short stature based on the Tanner and Whitehouse skeletal age assessment system 2 (TW2), and to provide a reference for the etiological diagnosis of short stature. **Methods** Three hundred and sixty-three children with previously untreated short stature were classified into four groups according to the causes: growth hormone deficiency (GHD; 27 cases), idiopathic short stature (ISS; 280 cases), small for gestational age (SGA; 41 cases), and Turner syndrome (TS; 15 cases). The X-ray films of their left hand-wrist bones were taken to determine the bone age. R bone age, C bone age, and T bone age were assessed by the TW2 method and compared with their chronological age (CA). **Results** R bone age, C bone age, and T bone age were over 2 years less than CA in both boys and girls from the GHD group. In the ISS group, R bone age, C bone age, and T bone age were about 1 year less than CA in boys, while there were no significant differences between the bone ages and CA in girls. In the SGA group, there were no significant differences between the bone ages and CA in either boys or girls. In the TS group, R bone age and T bone age were significantly lower than CA, while there was no significant difference between C bone age and CA. **Conclusions** The children with different causes of short stature have different characteristics of R bone age, C bone age, and T bone age assessed by the TW2 method. The assessment of R bone age, C bone age, and T bone age by the TW2 method is helpful for the etiological diagnosis of short stature in children. **[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(5): 464-468]**

Key words: Bone age assessment; Growth hormone deficiency; Idiopathic short stature; Small for gestational age; Turner syndrome; Child

[收稿日期] 2014-09-26; [接受日期] 2014-12-05

[作者简介] 崔蕴璞, 女, 博士, 副主任医师。

[通信作者] 王新利, 女, 主任医师。

骨龄评分法是将每块骨的发育过程划分为若干发育等级，依据发育等级评分，再将各骨得分相加得到骨发育总分，最后通过查找各年龄组标准儿童骨成熟度得分曲线得到被测儿童骨龄。目前得到国际上广泛认可的是 Tanner-Whitehouse (TW) 骨龄评分法，该方法涵盖了左手、腕部骨共 20 个，将其分为 3 个系列，即含桡、尺、掌、指骨共 13 个骨块的 R 系列，含 7 个腕骨的 C 系列以及二者综合的 T 系列，其准确性优于 Greulich-Pyle (G-P) 图谱法^[1]。TW 骨龄评分法在国内应用尚不广泛，相关研究较少，尤其是在各种生长发育障碍性疾病中相关研究甚少。有研究报道，不同病因导致的矮身材具有不同的骨龄特征^[2-3]，如特发性矮小骨龄落后 1~2 岁，小于胎龄儿所致矮小骨龄落后约 1 岁，但缺乏关于不同病因矮身材患儿 TW2 各序列骨龄特点的研究。本研究旨在探讨不同病因导致的矮身材儿童 TW2-R、C、T 各序列骨龄特点，为骨龄评分法的临床应用及不同病因矮身材患儿的骨发育评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为 2009 年 1 月至 2012 年 12 月于我院儿科内分泌门诊就诊且未经治疗的矮身材儿童 363 例，其中男童 236 例（年龄 10.1 ± 3.6 岁，身高 125 ± 18 cm），女童 127 例（年龄 9.9 ± 3.1 岁，身高 124 ± 15 cm）。

矮身材的诊断依据为：身高低于同种族、同性别和同年龄身高第 3 百分位数^[4]，标准参照 2009 年《0~18 岁儿童青少年身高体质量标准化生长曲线》^[5]。

排除标准：（1）存在全身器质性疾病、遗传代谢病及体质性青春发育延迟；（2）存在颅脑肿瘤或其他中枢神经系统疾病。

研究对象依据病因分为 4 组：生长激素缺乏症（GHD）组、特发性矮小（ISS）组、小于胎龄儿（SGA）组、Turner 综合征（TS）组。此 4 种疾病的诊断标准分述如下。

（1）GHD^[6]：① 身高低于同年龄、同性别正常人群平均身高 2 SD；② 除外其他内分泌性、全身性、营养性疾病及染色体异常导致的矮身材；

③ 生长缓慢，年身高增长 <4 cm；④ 应用 2 种药物行生长激素激发试验（本研究中使用胰岛素激发试验及心得安激发试验），生长激素峰值均 $<10 \mu\text{g/L}$ 。

（2）ISS^[7]：① 身高低于同年龄、同性别正常人群平均身高 2 SD；② 未发现全身性、内分泌、营养性疾病及染色体异常导致的矮身材；③ 生长激素激发试验中生长激素峰值 $>10 \mu\text{g/L}$ 。

（3）SGA^[8]：① 出生体重低于同胎龄新生儿的第 10 百分位；② 生长激素激发试验中生长激素峰值 $>10 \mu\text{g/L}$ ；③ 除外全身性、内分泌性疾病及染色体异常导致的宫内发育迟缓。

（4）TS：通过染色体核型分析确诊。

根据患儿是否进入青春期，分为青春期和青春期前亚组。男童 Prader 模具测量睾丸容积 >3 mL，女童乳腺 Tanner 分期 B2 期及以上，为青春期组，否则为青春期前组^[9]。男女 GHD 组、TS 组及女童 SGA 组因样本量较小，且较少患儿进入青春期，未按青春期分亚组。

各组患儿年龄、初次就诊时身高及摄片数、摄片时年龄见表 1。

表 1 各组一般情况

组别	例数	摄片数 (张)	摄片时年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	初次就诊身高 ($\bar{x} \pm s$, cm)
男童				
GHD 组	23	27	10.0 ± 3.3	122 ± 19
ISS 青春期前组	118	134	8.4 ± 3.0	116 ± 15
ISS 青春组	73	86	13.4 ± 2.1	141 ± 6
SGA 青春期前组	13	14	8.1 ± 2.6	115 ± 14
SGA 青春组	9	12	12.6 ± 1.2	136 ± 10
女童				
GHD 组	4	4	10.3 ± 1.6	119 ± 12
ISS 青春期前组	53	62	8.2 ± 2.5	117 ± 13
ISS 青春组	36	51	11.6 ± 2.1	134 ± 7
SGA 组	19	21	8.7 ± 3.1	122 ± 20
TS 组	15	16	12.8 ± 2.9	133 ± 14

1.2 骨龄片的拍摄

拍摄左手腕骨骨龄片，多次摄片患儿两次骨龄片间隔至少超过 6 个月，共计摄片 427 张，包括 GHD 组 31 张，ISS 组 333 张，SGA 组 47 张，TS 组 16 张。

1.3 骨龄测定方法

去除所有入选患儿的骨龄X线片的识别信息，保留片号并随意排序，由2名有经验的放射科医生独立阅片（盲法读片）。采用TW2骨龄评分法中国南方人骨龄及骨龄百分位标准^[10]，先后对R序列13块管状骨及C系列7块腕骨分别分期评分，最后记录T序列各骨评分，查找骨龄百分位标准第50百分位对应的骨龄，得到患儿R、C、T各序列骨龄。

1.4 统计学分析

采用SPSS 16.0软件包进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较

采用方差分析，组间两两比较采用LSD-*t*检验，*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 男童各组骨龄与年龄的比较

GHD组、ISS青春期前组及ISS青春期组男童其R骨龄、C骨龄及T骨龄均显著小于生活年龄，其中GHD组R骨龄、C骨龄及T骨龄比生活年龄落后2.3~2.6岁，ISS组R骨龄、C骨龄及T骨龄比生活年龄落后0.8~1.3岁，而SGA组各序列骨龄与生活年龄差异无统计学意义（表2）。

表2 男童各组骨龄与年龄的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	摄片数(张)	生活年龄(岁)	R骨龄(岁)	C骨龄(岁)	T骨龄(岁)	F值	P值
GHD组	23	27	10.0 ± 3.3	7.7 ± 3.4 ^a	7.4 ± 3.8 ^a	7.5 ± 3.6 ^a	3.26	0.024
ISS青春期前组	118	134	8.4 ± 3.0	7.4 ± 2.9 ^a	7.2 ± 3.1 ^a	7.2 ± 2.9 ^a	4.82	0.003
ISS青春期组	73	86	13.4 ± 2.1	12.1 ± 1.8 ^a	12.6 ± 2.1 ^a	12.2 ± 1.8 ^a	7.32	<0.001
SGA青春期前组	13	14	8.1 ± 2.6	7.8 ± 2.4	7.0 ± 3.1	7.3 ± 2.8	0.468	0.706
SGA青春期组	9	12	12.6 ± 1.2	12.0 ± 1.7	12.1 ± 1.9	12.0 ± 1.8	0.463	0.710

注：a示与生活年龄比较，*P*<0.05。

2.2 女童各组骨龄与年龄的比较

ISS青春期组C骨龄与R骨龄及T骨龄比较差异有统计学意义，但三序列骨龄均与生活年龄比较差异均无统计学意义。TS组R骨龄及T骨龄较生活年龄落后，差异有统计学意义，C骨龄与生

活年龄比较差异无统计学意义。GHD组、ISS青春期前组及SGA组C骨龄、R骨龄及T骨龄与生活年龄比较差异均无统计学意义。各组骨龄、年龄情况见表3。

表3 女童各组骨龄与年龄的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	摄片数(张)	生活年龄(岁)	R骨龄(岁)	C骨龄(岁)	T骨龄(岁)	F值	P值
GHD组	4	4	10.3 ± 1.6	8.0 ± 1.9	8.0 ± 2.1	7.8 ± 1.5	1.77	0.217
ISS组(青春期前)	53	62	8.2 ± 2.5	7.6 ± 2.1	7.7 ± 2.9	7.4 ± 2.4	1.20	0.310
ISS组(青春期)	36	51	11.6 ± 2.1	11.0 ± 1.6	12.0 ± 2.4 ^a	11.1 ± 2.0	2.71	0.046
SGA组	19	21	8.7 ± 3.1	8.8 ± 2.8	9.0 ± 3.8	8.6 ± 3.3	0.07	0.975
TS组	15	16	12.8 ± 2.9	10.7 ± 1.8 ^b	12.8 ± 2.8	11.1 ± 2.3 ^b	3.45	0.022

注：a示与本组R骨龄及T骨龄比较，*P*<0.05；b示与生活年龄比较，*P*<0.05。

3 讨论

骨龄是对儿童发育年龄或生理成熟度的检测，较生活年龄更真实反映了个体发育水平^[11]。骨龄是矮身材患儿诊断和疗效观察的一项不可缺少的指标^[1]。2009“国际骨发育研究组”成员认为骨成

熟度的评估对于矮身材儿童首次就诊是一项常规检查，可帮助诊断和判断预后^[2]。TW2骨龄评分法为全世界最常用的骨龄评分法。该法将手腕部骨分为3个序列：桡、尺、掌、指骨共13个管状骨的R序列，代表长骨的发育水平；含7个腕骨的C序列，代表短骨骨龄；二者综合的T序列

代表骨骼整体发育水平。

本研究中 GHD 组患儿,男童及女童均表现为 R 骨龄、C 骨龄及 T 骨龄明显落后于年龄,可能因女童样本量小,差异未达到统计学意义。GHD 是由于各种病因导致垂体前叶分泌的生长激素不足而导致儿童生长发育障碍的疾病。本研究中 GHD 组患儿均为原发性 GHD。大多数原发性 GHD 患儿病变位于下丘脑,由于生长激素释放激素(GHRH)分泌频率及分泌量均减少,垂体的生长激素细胞接收不到足够的信号,以致生长激素细胞发育不良,生长激素的分泌与储存减少。生长激素是一种以剂量依赖性方式刺激长骨纵向生长的全身性调节骨代谢因子,其促进骨生长主要有3种方式^[12]。

(1) 生长激素刺激肝脏及肝外组织产生胰岛素样生长因子1(IGF-1),然后将其释放至循环系统,再藉由内分泌作用至靶器官的 IGF-1 受体起作用。IGF-1 是引起软骨细胞分化和再生、促进骨形成的重要激素。IGF-1 对于长骨有直接促生长作用,IGF-1 可以刺激成骨细胞增殖,提高成骨细胞的成骨作用,促进骨质矿化。(2) 生长激素对骨细胞有直接作用,可以促进前软骨细胞分化为软骨细胞,同时刺激软骨组织分泌 IGF-1,后者通过自分泌及旁分泌的方式促进软骨细胞增殖。(3) 生长激素可刺激肝脏产生胰岛素样生长因子结合蛋白3(IGFBP3),IGFBP3 可提高 IGF-1 在靶器官的半衰期及生物学活性。在 GHD 患儿中,由于患儿生长激素缺乏,长骨及短骨发育均受到明显影响,一般认为,GHD 患儿骨龄通常落后2岁以上。本研究 GHD 患儿 R 序列、C 序列及 T 序列骨龄落后 2.3~2.6 岁,与文献资料相符^[13-14]。有文献表明,在 GHD 患儿中,C 序列诸骨骨龄延迟更明显^[15],但本次研究中,GHD 患儿 R 序列、C 序列及 T 序列骨龄均明显落后。

本研究 ISS 组患儿中,男童表现为 R 骨龄、C 骨龄及 T 骨龄明显落后于年龄;女童表现为 R 骨龄、C 骨龄及 T 骨龄与年龄比较无显著差异。ISS 是儿童矮身材最常见的原因,其发病率占整个矮身材患儿的 60%~80%^[7],本次研究中 ISS 儿童占所有矮身材患儿的 77%。ISS 是指目前尚无明确原因引起的身材矮小,其发病机制尚未明确,患儿可能存在 GH/IGF 轴的异常,已发现 IGF-1 受体基因单核苷酸多态性是 ISS 发病的危险因素^[16]。患儿临床

表现为身高低于同年龄同性别 2 SD,但无全身性、内分泌性或营养性疾病及染色体异常。出生时身长及体重正常,GH 激发试验结果峰值 >10 $\mu\text{g/L}$ 。ISS 实质上是一个排除性诊断,是一组异质性疾病的统称^[17]。由于 ISS 患儿包含多种疾病,其中包括生长激素不敏感及家族性矮小。生长激素不敏感患儿可出现骨龄延迟,而家族性矮小则无骨龄延迟情况出现。本研究 ISS 组患儿中男童表现为各序列骨龄明显落后于年龄,而女童各序列骨龄与生活年龄比较无显著差异,考虑与组内 ISS 患儿包含多种疾病,男童与女童疾病组成不同有关。

本研究中 SGA 组各序列骨龄与年龄无显著差异。其中青春期前男童组 R 骨龄、C 骨龄及 T 骨龄比生活年龄小,以 C 骨龄减小更明显,可能由于样本量较小,差异无统计学意义。SGA 是指出生体重在同胎龄平均出生体重第 10 百分位以下的新生儿^[8]。SGA 生后常合并体格发育落后,大多数 SGA 生后出现自发性的追赶生长,但约 10%~15% SGA 在儿童期和成年后身高仍低于同年龄第 3 百分位。SGA 儿童年龄 >3 岁时,身高 <2 SD,是发生矮身材的高风险人群。国外研究显示 SGA 儿童,青春期前骨龄通常相对延迟,约延迟 1~2 岁,SGA 儿童进入青春期年龄在正常范围,但较适于胎龄儿略早,青春期起始时骨龄略落后,进入青春后期骨龄增速快于适于胎龄儿,身高突增发生于青春早期,且持续时间较短,之前的骨龄延迟会突然消失,生长板较早闭合,导致矮身材^[18]。本研究中 SGA 患儿平均年龄较大,因此未发现明显的骨龄延迟,仅青春期前男童组 R 骨龄、C 骨龄及 T 骨龄比生活年龄小,但可能由于样本量较小,差异无统计学意义。

本研究中 TS 组 R 骨龄及 T 骨龄明显落后,C 骨龄与年龄比较无显著差异。TS 又称先天性卵巢发育不全综合征,是由于全部或者部分体细胞中 1 条 X 染色体完全或者部分缺失或结构畸变所致,临床表现为身材矮小、颈蹼、肘外翻、马德隆畸形等骨骼畸形,青春期缺乏第二性征或者第二性征发育不良^[19]。对于 TS 患儿出现矮小及骨龄延迟的原因,目前主要有 SHOX 基因学说。SHOX 基因定位于 X、Y 的拟常染色体区域,分别编码 292 和 225 个氨基酸组成的两种蛋白:SHOXa 和 SHOXb。SHOX 蛋白在双拷贝剂量表达下,可以促

进四肢骨远端软骨细胞分化、调节细胞增殖与凋亡间平衡,又可抑制青春期大剂量雌激素使生长板加速成熟的作用,故有利于线性生长。在TS患儿中,由于SHOX基因发生突变或者缺失,呈单拷贝剂量表达,SHOX蛋白不足,导致软骨细胞增殖分化紊乱,失去生长板增殖层与终末期细胞凋亡间的平衡,亦丧失抑制雌激素对于生长板的负性生长作用而影响终身高。TS患儿与孤立SHOX单拷贝体(isolated SHOX deficiency)患儿在骨形态、骨密度、骨总面积及骨强度指数等指标无差异^[20],证实了TS患儿中矮小及骨发育延迟与SHOX蛋白单拷贝剂量表达有关。由于SHOX基因主要作用于四肢管状骨中的软骨组织,因此R序列诸骨发育,尤其是桡骨、尺骨受到更为明显的影响,其骨龄延迟以R骨龄更为明显。另一方面,TS患儿由于性染色体缺失或畸形,导致卵巢发育不全,多数患儿最终呈现卵巢衰竭,其雌激素水平较低,无明显青春期发育突增。R序列所代表的长骨对于性激素水平的升高最为敏感,C序列骨龄代表短骨骨龄,对于性激素的敏感性较差。因此TS患儿R骨龄及T骨龄受影响较大,表现为明显落后于生活年龄,C骨龄受影响较小,与生活年龄比较无显著差异。

本研究结果提示不同病因的矮身材患者具有不同的R、C、T各序列骨龄特点。骨龄评估对矮身材患者的诊治至关重要,了解不同疾病的TW2-R、C、T骨龄特征,将有助于矮小症患者病因的诊断。

[参 考 文 献]

- [1] Spadoni GL, Cianfarani S. Bone age assessment in the workup of children with endocrine disorders[J]. *Horm Res Paediatr*, 2010, 73(1): 2-5.
- [2] Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, et al. The use of bone age in clinical practice[J]. *Horm Res Paediatr*, 2011, 76(1): 1-9.
- [3] De Sanctis V, Di Maio S, Soliman AT, et al. Hand X-ray in pediatric endocrinology: Skeletal age assessment and beyond[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2014, 18(Suppl 1): S63- S71.
- [4] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 矮身材儿童诊治指南[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(6): 428-430.
- [5] 李辉,季成叶,宗心南. 中国0-18岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(7): 487-491.
- [6] Webb EA, Dattani MT. Diagnosis of growth hormone deficiency[J]. *Endocr Dev*, 2010, 18: 55-66.
- [7] Cohen P, Rogol AD, Deal CL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(11): 4210-4217.
- [8] Boguszewski MC, Mericq V, Bergada I, et al. Latin American consensus: children born small for gestational age[J]. *BMC Pediatr*, 2011, 19(11): 66.
- [9] 颜纯,王慕逖. 小儿内分泌学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2006:78-79.
- [10] 叶叶言. 中国儿童骨龄评分法[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:84-151.
- [11] Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents[J]. *J Pediatr*, 2014, 164 (5 Suppl): S1-S14.
- [12] Alatzoglou KS, Webb EA, Tissier PL, et al. Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances[J]. *Endocr Rev*, 2014, 35: 376-432.
- [13] Garg MK, Pakhetra R, Dutta MK, et al. Response to growth hormone therapy in Indian patients[J]. *Indian J Pediatr*, 2010, 77(6): 639-642.
- [14] Cantu G, Buschang PH, Gonzalez JL. Differential growth and maturation in idiopathic growth-hormone-deficient children[J]. *Eur J Orthod*, 1997, 19(2): 131-139.
- [15] Even L, Andersson B, Kristrom B, et al. Role of growth hormone in enchondroplasia an chondral osteogenesis: evaluation by X-ray of the hand[J]. *Pediatr Res*, 2014, 76(1): 109-114.
- [16] 黄慧,杨玉,王伟,等. 特发性矮小患儿胰岛素样生长因子受体基因单核苷酸多态性研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13(12): 955-958.
- [17] Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2008, 18(2): 89-110.
- [18] Verkauskiene R, Petraitiene I, Albertsson Wikland K. Puberty in children born small for gestational age[J]. *Horm Res Paediatr*, 2013, 80(2): 69-77.
- [19] Milbrandt T, Thomas E. Turner syndrome[J]. *Pediatr Rev*, 2013, 34(9): 420-421.
- [20] Soucek O, Zapletalova J, Zemkova D, et al. Prepubertal girls with Turner syndrome and children with isolated SHOX deficiency have similar bone geometry at the radius[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(7): E1241-1247.

(本文编辑: 邓芳明)