

新的身高预测方法在促性腺激素释放激素类似物治疗特发性中枢性性早熟女孩中的应用

梁雁 魏虹 余肖 宋宁忆 罗小平

【摘要】 目的 新建身高预测方法,并将之用于特发性中枢性性早熟(ICPP)女孩促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)治疗过程中的身高预测,以其达到的终身高进行初步验证,了解该方法的应用价值及可靠性。方法 (1)新建方法:根据 Bayley-Pinneau 法骨龄与达到终身高的百分率相关的原理,结合中国 2005 年九省/市儿童体格发育调查数据,建立身高预测公式:预测成人身高 = 实测身高/当前骨龄身高占成人身高的百分比。(2)应用新建方法与 Bayley-Pinneau 法,分别对 17 例经 GnRHa 治疗的性早熟患儿进行治疗前后的成人身高预测,并与其已达到的实际终身高进行比较。结果 17 例 ICPP 患儿的实际终身高为(159.81 ± 4.95)cm。治疗前、治疗 1 年后、治疗 2 年后、治疗 3 年后新建方法的预测成人身高分别为(156.53 ± 3.63)cm、(157.71 ± 3.62)cm、(158.60 ± 3.50)cm、(161.46 ± 4.50)cm, Bayley-Pinneau 法的预测成人身高分别为(161.56 ± 3.77)cm、(161.68 ± 3.44)cm、(162.04 ± 4.42)cm、(163.13 ± 2.36)cm。新建方法预测成人身高、Bayley-Pinneau 法的预测成人身高与实际终身高平均差值分别为 -1.96 cm、1.48 cm, 95% 可信区间分别为(-3.82 ~ -0.11)cm、(-1.60 ~ 4.55)cm。以 Bayley-Pinneau 法预测患儿治疗前、后成人身高差异无统计学意义,提示 GnRHa 治疗未改善患儿的预测成人身高;应用新建方法进行成人身高预测,治疗后较治疗前预测值有所增加,且随治疗时间的延长,预测成人身高改善明显。治疗结束时,预测成人身高与终身高差异无统计学意义。终身高与治疗结束时预测成人身高的相关系数为 0.93,回归趋势线与基线基本平行。结论 新建方法可较好地预测国内 GnRHa 治疗的 ICPP 女孩的终身高。

【关键词】 预测成人身高; 中枢性性早熟

A new method for adult height prediction in girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin releasing hormone agonist Liang Yan, Wei Hong, Yu Xiao, Song Ningyi, Luo Xiaoping. Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Luo Xiaoping, Email: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To develop a new method for predicting adult height (PAH) based on the theory of Bayley-Pinneau and to evaluate the feasibility of this method in predicting adult height of girls with idiopathic central precocious puberty (ICPP) who were treated with gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa). **Method** (1) The new method for PAH, i. e. PAH = Height/percentage of adult height for bone age, was established according to the theory of Bayley-Pinneau and the data from the national growth survey of children in the nine cities of China in the year 2005. (2) Data from seventeen female patients with ICPP received GnRHa treatment and achieved final adult height (FAH) were collected. Before and during the treatment, PAH was calculated by the method of Bayley-Pinneau and the new method. **Result** The mean FAH(cm) of the 17 patients with ICPP was 159.81 ± 4.95. The PAH (cm), before and after treatment for 1, 2 and 3 years, were 156.53 ± 3.63, 157.71 ± 3.62, 158.60 ± 3.50, 161.46 ± 4.50 and 161.56 ± 3.77, 161.68 ± 3.44, 162.04 ± 4.42, 163.13 ± 2.36 respectively by using the new method (PAH-D) and Bayley-Pinneau method (PAH-BP). The mean value of (PAH-D - FAH) and (PAH-BP - FAH) were

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.11.008

基金项目:卫生部临床学科重点建设项目;“十二五”国家科技支撑计划项目(2012BAI09B04)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科

通信作者:罗小平,Email: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

-1.96 cm and 1.48 cm. However, the 95% confidence interval was (-3.82 cm to -0.11 cm), (-1.60 cm to 4.55 cm) for (PAH-D - FAH) and (PAH-BP - FAH). There was no significant difference between the values obtained before and after treatment in terms of PAH by use of Bayley-Pinneau method. By the new method, however, the results showed that the PAH increased and improved further with prolonged treatment periods. And at the end of treatment, there was no significant difference between PAH and FAH. The correlation coefficient was 0.93. Regression analysis showed that the trend line was in parallel with baseline data. **Conclusion** The new method we established could predict better the final heights of girls with CPP who were treated with GnRH_a.

【Key words】 Predicted adult height; Central precocious puberty

机体的生长发育是一连续过程,身高水平受遗传因素和环境因素的双重交互作用。其中遗传因素决定机体生长发育的趋向和特征,而环境因素则影响遗传潜力的发挥。同时,生长发育亦遵循一定的规律,及时发现生长偏离情况,有助于早期干预或治疗。除身高生长曲线、生长速率外,预测成人身高(predicted adult height, PAH)在儿童生长发育异常的评估中也是非常重要的指标。目前国内外普遍采用 Bayley-Pinneau 法或 Tanner-Whitehouse 法进行身高预测^[1-2],但上述方法是依据英国和美国中上层社会儿童生长发育纵向资料建立的,当骨龄与年龄不一致时,特别在儿童生长发育异常的身高预测过程中存在高估及低估现象^[3-6]。另外,上述生长发育资料与我国儿童生长发育情况存在一定差异,并不适合直接用于我国儿童青少年的身高预测。为此,我们应用 Bayley-Pinneau 法的原理,结合中国 2005 年生长发育调查的资料^[7],建立了一种新的身高预测方法,将之用于促性腺激素释放激素类似物(GnRH_a)治疗的特发性中枢性性早熟(idiopathic central precocious puberty, ICPP)女孩的身高预测,并以患儿达到的终身高做验证。现将结果报道如下。

对象和方法

一、研究对象

收集华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科 2002 年 1 月至 2010 年 12 月应用 GnRH_a 3.75 mg 治疗,且目前已达终身高的 17 例 ICPP 女孩的临床资料,将其作为初步验证预测成人身高的研究对象。治疗前患儿的基本资料见表 1。

17 例患儿均符合以下标准^[8]:8 岁以前出现第二性征发育;促性腺激素释放激素(GnRH)刺激试验提示下丘脑-垂体-性腺轴功能启动(黄体生成素 > 5 IU/L,黄体生成素/卵泡刺激素 > 0.6);盆腔 B 超示子宫、卵巢增大,卵巢内直径大于 0.4 cm 的滤泡数达到 4 个以上;同时伴有线性生长加速、骨龄超过实际年龄。均排除器质性疾病、系统性疾病、其

表 1 治疗前 17 例 ICPP 患儿的基本资料($\bar{x} \pm s$)

项目	基本数据
年龄(岁)	8.13 ± 0.20
乳房发育年龄(岁)	6.77 ± 0.32
骨龄(岁)	9.18 ± 0.29
Ht SDS-CA	0.62 ± 0.19
Ht SDS-BA	-0.50 ± 0.14
身高(cm)	132.79 ± 1.57
体重(kg)	31.68 ± 1.44
体质指数(BMI, kg/m ²)	17.85 ± 0.53
遗传靶身高(cm)	158.29 ± 0.91
生长速率(cm/年)	7.57 ± 0.36
黄体生成素峰值(IU/L)	9.60 ± 1.76
卵泡刺激素峰值(IU/L)	12.01 ± 0.89

注:Ht SDS-CA:按年龄计算的身高标准差积分;Ht SDS-BA:按骨龄计算的身高标准差积分

他内分泌疾病所致性早熟。诊断明确后采用 GnRH_a (triptorelin, 德国 Ferring) 连续治疗 2 年以上。骨龄 12 岁时,停用 GnRH_a 治疗,继续随访至终身高。继续随访时间为 4~9 年,随访总时间为 6~11 年。

患儿骨龄根据 Greulich-Pyle 法评定。患儿达终身高的判断标准^[5-6]:生长速率 < 1 cm/年;骨龄 ≥ 15 岁。

二、研究方法

1. Bayley-Pinneau 法预测成人身高:根据患儿骨龄是否超前或落后于实际年龄,及其超前或落后的程度,查不同的表格,进行成人身高预测^[1]。

2. 新建方法:根据 Bayley-Pinneau 法的原理^[1],即骨龄与达到终身高的百分率相关,建立身高预测公式,PAH = 实测身高/当前骨龄身高占成人终身高的百分比。

当前骨龄身高占成人终身高的百分比:根据 2005 年九省/市儿童体格发育调查数据^[7],以等于当前骨龄的年龄对应的第 50 百分位数身高/18 岁时第 50 百分位数的身高代表相应骨龄达终身高的百分比,结果见表 2。

对 17 例患儿治疗前、治疗 1 年后、治疗 2 年后、治疗结束时(3 年)分别采用 Bayley-Pinneau 法以及

表 2 女孩骨龄身高占终身高百分比(%)

骨龄(岁)	百分比	骨龄(岁)	百分比
1.0	46.70	9.5	85.31
1.5	50.75	10.0	87.24
2.0	54.30	10.5	89.23
2.5	57.35	11.0	91.28
3.0	59.53	11.5	93.21
3.5	61.89	12.0	94.89
4.0	64.20	12.5	96.26
4.5	66.44	13.0	97.32
5.0	68.62	13.5	98.13
5.5	70.67	14.0	98.75
6.0	72.60	14.5	99.25
6.5	74.35	15.0	99.50
7.0	76.28	15.5	99.69
7.5	78.21	16.0	99.69
8.0	80.01	16.5	99.75
8.5	81.76	17.0	99.81
9.0	83.50	18.0	100.00

本研究建立的方法进行终身高预测。

三、统计学处理

统计分析均基于 SAS 软件完成。通过收集的数据计算出不同变量每组的均值和标准差。利用 *T* 检验来比较某一变量在两组之间是否有显著差异。对于影响终身高的因素分析,利用线性回归分析。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、两种方法预测成人身高情况

GnRHa 治疗后患儿 PAH 均有增高趋势,但采用 Bayley-Pinneau 法进行的预测成人身高 (PAH-BP) 治疗后与治疗前比差异无统计学意义,不能提示 GnRHa 治疗改善患儿的预测成人身高,这与目前普遍采用 GnRHa 治疗 ICPP 的目的相矛盾;而根据新建方法进行的预测成人身高 (PAH-D),治疗后 PAH-D 逐年上升,且在治疗 3 年后 PAH-D 较治疗前明显增加(表 3),提示 GnRHa 治疗可有效改善患者的身高,并随治疗时间的延长,改善更明显。

二、不同方法的预测成人身高与实际终身高的关系

17 例患儿的实际终身高 (cm) 为 159.81 ± 4.95 。不同疗程中 PAH-BP 和 PAH-D 见表 3。

以 Bayley-Pinneau 法预测出的成人身高,患儿的实际终身高低于治疗前、治疗后的 PAH-BP,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。而以新建方法进行身高预测,实际终身高低于治疗前及治疗 1 年后、治疗 2 年后的 PAH-D,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),与治疗 3 年后 PAH-D 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 3),提示治疗后预测成人身高较治疗前有所增加;随着治疗时间的延长,患儿的预测成人身高改善更明显;且治疗 3 年后的 PAH-D 接近患儿实际终身高。

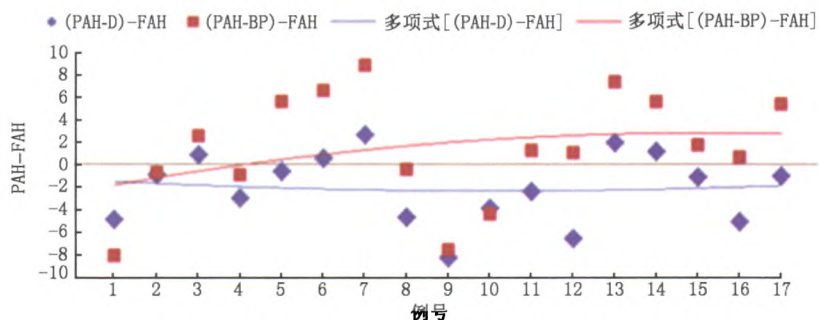
终身高与预测成人身高的相关分析显示,患儿终身高与治疗前后 PAH-BP 的相关系数分别为 $r = 0.19$ (治疗前)、 0.53 (治疗 1 年后)、 0.36 (治疗 2 年后)、 0.38 (治疗 3 年后);患儿终身高与 PAH-D 的相关系数分别为 $r = 0.66$ (治疗前)、 0.81 (治疗 1 年后)、 0.74 (治疗 2 年后)、 0.93 (治疗 3 年后)。而进一步对影响终身高的因素进行线性回归分析显示终身高与 PAH-D 呈高度拟合 ($r^2 = 0.94$)。

为进一步评价两种不同方法进行的预测成人身高哪种更接近最终成人身高,对治疗终止时的预测成人身高与实际终身高间的差距进行配对 *t* 检验分析,结果显示 PAH-BP 和 PAH-D 两种预测成人身高方法与实际终身高差值的均值分别为 1.48 cm、 -1.96 cm,但二者 95% 可信区间表示则分别为 $(-1.60 \sim 4.55)$ cm、 $(-3.82 \sim -0.11)$ cm。以 Bayley-Pinneau 法预测成人身高与实际终身高的差值,其 95% 可信区间较新建方法与终身高差值范围更大,散点图中显示其分散性更大,回归趋势线显示该法既存在高估也存在低估终身高的情况。而本研究建立的预测成人身高法 95% 可信区间相对较窄,散点图中显示趋于集中,回归趋势线与基线基本平行,但低于基线平均 1.96 cm (图 1)。若将公式进行修订为: $PAH(\text{cm}) = \text{实测身高}(\text{cm}) / \text{目前骨龄身高占成人终身高的百分比} + 2$ cm,将数据再次进行分析,则显示回归趋势线基本与基线重叠,进一步提示可更好地预测终身高 (图 2)。

表 3 2 种不同预测方法预测成人身高与实际终身高的比较 (cm, $\bar{x} \pm s$)

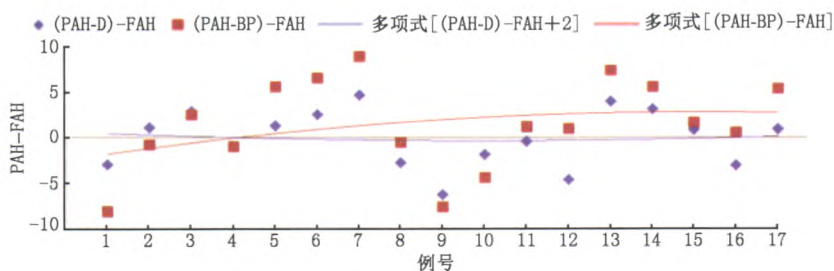
身高预测方法	预测成人身高				实际终身高
	治疗前	治疗 1 年后	治疗 2 年后	治疗 3 年后	
Bayley-Pinneau 法	161.56 ± 3.77	161.68 ± 3.44	162.04 ± 4.42	163.13 ± 2.36	159.81 ± 4.95
新建方法	156.53 ± 3.63^a	157.71 ± 3.62^a	158.60 ± 3.50^a	161.46 ± 4.50^b	

注:^a 与实际终身高相比, $t = -3.62$ (治疗前)、 -2.95 (治疗 1 年后)、 -2.31 (治疗 2 年后), P 均 < 0.05 ; ^b 治疗后预测成人身高与治疗前预测成人身高相比, $t = -6.05$, $P < 0.05$



PAH: 预测成人身高; FAH: 终身高; PAH - FAH 预测成人身高与终身高之差; PAH-D: 新建方法的预测成人身高; PAH-BP: Bayley-Pinneau 法的预测成人身高; (PAH-D) - FAH: 新建方法预测成人身高与终身高之差; (PAH-BP) - FAH: Bayley-Pinneau 法的预测成人身高与终身高之差

图 1 两种方法预测身高与终身高差值的散点图及回归趋势



PAH: 预测成人身高; FAH: 终身高; PAH - FAH: 预测成人身高与终身高之差; PAH-D: 新建方法的预测成人身高; PAH-BP: Bayley-Pinneau 法的预测成人身高; (PAH-D) - FAH + 2: 新建方法的预测成人身高与终身高之差 + 2 cm; (PAH-BP) - FAH: Bayley-Pinneau 法的预测成人身高与终身高之差

图 2 修订预测公式后两种方法预测身高与终身高差值的散点图及回归趋势

讨 论

预测成人身高曾一度作为儿童生长发育以及性早熟女孩治疗效果评判的指标之一。但目前临床缺乏科学、有效、适合中国性早熟患儿的预测成人身高评价方法。通常采用的 PAH 评价方法——Bayley-Pinneau 方法是基于 20 世纪 50 年代对英国健康儿童的观察资料,其理论依据为骨龄与达到终身高的百分率相关^[1]。但在矮身材的治疗过程中,骨龄落后的程度可影响预测成人身高的准确性,骨龄延迟约 2 年,平均成人身高接近 PAH;骨龄延迟大于 2 年,成人身高远远低于 PAH;无骨龄延迟者,成人身高大大超过最初的 PAH^[3]。而在性早熟患者 GnRHa 治疗的过程中,国外学者发现 Bayley-Pinneau 方法可能高估了患者的终身高达几 cm^[4,6]。

为更好地进行中国儿童生长发育的身高预测,本文利用 Bayley-Pinneau 法预测成人身高的原理,利用国内 2005 年九省市生长发育的调查资料建立了新的身高预测公式。应用两种不同的方法对 17

例 GnRHa 治疗的 ICPP 女孩进行身高预测,并与其达到的终身高进行比较,结果显示采用 Bayley-Pinneau 法进行预测成人身高时,患儿实际终身高未达到治疗前 PAH-BP 以及治疗后 PAH-BP。尽管患儿的实际终身高与 PAH-BP 无显著性差异,但治疗后 PAH-BP 较治疗前 PAH-BP 亦未见增高,提示 GnRHa 治疗并未改变患儿的预测成人身高,这与目前性早熟治疗的观点相矛盾^[6,9-10]。而采用本研究方法计算 PAH 时,患儿治疗后的预测成人身高逐年增加,治疗前、治疗后 1 年、治疗后 2 年 PAH-D 与终身高有显著性差异,而治疗后 3 年的 PAH-D 与实际终身高差异无统计学意义。提示 GnRHa 治疗改善了患者的预测成人身高,随着治疗时间的延长,身高改善更明显,且治疗后 3 年的 PAH-D 接近患儿实际终身高,提示该方法可更好地预测成人身高。

为进一步了解预测成人身高与实际终身高间的关系,逐步回归分析显示终身高与 Bayley-Pinneau 法的 PAH 相关系数仅 0.38,而与新建预测成人身高方法具有更好的相关性,相关系数可达 0.93,线性回归分析显示终身高与 PAH-D 高度拟合($r^2 = 0.94$),进一步提示后者可更好地预测最终成人身高。

另一方面,预测成人身高与终身高差值越接近于 0,说明其预测的可靠性越好。治疗 3 年后,两种方法的预测成人身高与实际终身高差异均无统计学意义,似均可较好地预测成人身高。但观察预测成人身高与实际终身高之间的差值则发现, Bayley-Pinneau 法预测成人身高与终身高差值的均值为 1.48 cm,提示该法可能平均高估了 GnRHa 治疗的性早熟患儿身高 1.48 cm,但是其 95% 的可信区间从 -1.60 cm 至 4.55 cm,范围较大,提示对部分患儿高估了终身高,而对另外患儿可能低估了终身高,回归趋势线也显示出同样的结果。新建的身高预测法,预测成人身高与终身高的差值平均为 -1.96 cm,提示该法可能平均低估了患儿的终身高水平;

其 95% 可信区间范围从 -3.82 cm 至 -0.11 cm, 也提示该法普遍低估了 GnRHa 治疗的性早熟患儿身高。但与 Bayley-Pinneau 法预测成人身高相比, 我们所建立的方法 95% 的可信区间范围更小, 散点图显示趋势更为集中, 回归趋势线显示与预测成人身高较终身高平均低 -1.96 cm。而将预测成人身高公式加上常数项 2 之后, 再次进行回归趋势拟合, 则发现预测成人身高更接近于终身高, 预测成人身高更好地与终身高拟合。

综上所述, 本研究所建立的方法预测成人身高与终身高有更好的拟合, 可较好地预测 GnRHa 治疗的 ICPP 女孩的终身高, 但因样本量较小, 该方法尚需继续在临床中进行验证, 其能否用于其他生长发育异常疾患的身高预测也需进一步观察研究。

参 考 文 献

- [1] Zachmann M, Sobradillo B, Frank M, et al. Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner height predictions in normal children and in patients with various pathologic conditions [J]. J Pediatr, 1978, 93(5):749-755.
- [2] Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, et al. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method) [M]. 2nd ed. London: Academic Press, 1983.
- [3] Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Dutch Growth Hormone Advisory Group. Final height gain by GH therapy in children with idiopathic short stature is dose dependent [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(2):604-611.
- [4] Kirkland JL, Gibbs AR, Kirkland RT, et al. Height predictions in girls with idiopathic precocious puberty by the Bayley-Pinneau method [J]. Pediatrics, 1981, 68(2):251-252.
- [5] Carel JC, Lahlou N, Roger M, et al. Precocious puberty and statural growth [J]. Hum Reprod Update, 2004, 10(2):135-147.
- [6] Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children [J]. Pediatrics, 2009, 123: e752-e762.
- [7] 李辉, 季成叶, 宗心南, 等. 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):487-492.
- [8] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中枢性(真性)性早熟诊治指南 [J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(6):426-427.
- [9] Klein KO, Barnes KM, Jones JV, et al. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(10):4711-4716.
- [10] Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, et al. The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence: a single center, long-term follow-up study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(1):109-117.

(收稿日期:2015-01-27)

(本文编辑:江澜)

· 作者须知 ·

关于使用《中华儿科杂志》网上投稿、审稿系统的通知

为了适应办公网络化、无纸化的趋势, 给作者提供方便, 本刊从 2008 编辑年度(2007 年 11 月 1 日)起, 开通网上投稿、审稿系统。欢迎广大作者通过《中华儿科杂志》稿件远程处理系统为我刊投稿。

1. 网址:(1)通过《中华儿科杂志》网站 <http://www.cmaped.org.cn/>, 点击“稿件远程处理系统”; 或(2)通过中华医学会儿科学分会网站 <http://www.cma.org.cn/>, 点击“业务中心”均可进入稿件远程管理系统。

2. 初次使用《中华儿科杂志》稿件远程处理系统步骤:

(1)登录以上网站;

(2)若未注册过, 请先点击“作者注册”按提示内容注册。注意:用户名请使用英文;

(3)注册完成后, 请先到您注册的邮箱中收取“注册成功通知”, 并点击“成功”;

(4)再进入《中华儿科杂志》稿件远程处理系统, 输入注册的用户名和密码, 点击“作者登录”进入, 按提示操作。网络投稿成功, 会自动生成网络稿号, 同时作者会收到投稿成功的提示。

(5)请注意我刊双盲审稿的要求, 网上投稿上传的 Word

稿件以及中、英文摘要均应删去所有作者姓名、单位信息。正文以“某医院”、“##医院”的方式进行表述。不符合双盲审稿要求的稿件无法进入后期审稿流程, 编辑部收稿后将退回作者, 须整理格式后重新投稿。

3. 网上投稿操作咨询电话:010-85158789。《中华儿科杂志》编辑部联系电话:010-85158254; Email: cjp@cma.org.cn。

4. 网上投稿成功后 1 周内, 请将以下文件以快件递至北京东四西大街 42 号, 《中华儿科杂志》编辑部, 邮编 100710。

(1)中华医学会儿科学分会系列杂志论文报送介绍信及授权书; (2)纸质稿件 1 份(请在文章首页上方注明网络稿号), 正文及中英文摘要中请不要出现作者及其单位的任何信息(如:作者的姓名、职称、工作单位、邮政编码、电话、电子邮箱地址、单位公章), 请将上述信息另纸打印, 随稿件附给编辑部。请在快递的附言栏中写明第一作者姓名和网络稿号。本刊免收审稿费。

5. 编辑部收到上述文件后, 稿件将进入审稿程序。作者可在网上查询稿件处理情况。