

文章编号: 1001-6325(2023)04-0636-05

临床研究

海拔高度对儿童及青少年骨龄发育的影响

次旦旺久¹, 土旦阿旺², 杨美杰², 普琼穷达³, 王凤丹^{4*}, 潘慧⁵, 金征宇⁴

1. 西藏自治区人民医院 放射科, 西藏 拉萨 850000; 2. 西藏自治区那曲市尼玛县人民医院 放射科, 西藏 那曲 852000; 3. 西藏自治区那曲市人民医院 放射科, 西藏 那曲 852000; 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 4. 放射科; 5. 内分泌科, 北京 100730

摘要:目的 探索海拔对儿童青少年骨骼生长发育的影响规律。方法 选取3种不同海拔高度的地区进行观察:北京(北京协和医院)海拔43.5 m、拉萨(西藏自治区人民医院)海拔3 650 m和那曲(那曲市人民医院和那曲市尼玛县人民医院)平均海拔4 500 m以上。收集2013年9月至2021年12月正常发育或因外伤就诊儿童青少年的一般资料和左手腕X线片。由1名有10年骨龄判读经验的医生在人工智能(AI)骨龄软件辅助下依据Greulich-Pyle图谱法判读骨龄。计算不同海拔不同年龄段儿童青少年骨龄与日历年龄的差值,并进行统计学分析。结果 最终纳入北京407例、拉萨456例、那曲150例共1 013例左手腕X线片(男671例,女342例,北京病例均为汉族,拉萨和那曲病例均为藏族)。北京地区儿童青少年的骨龄基本符合日历年龄,拉萨及那曲地区儿童青少年的平均骨龄分别落后于日历年龄0.50岁及1.33岁,男女均如此。相对于北京汉族儿童青少年,藏族男孩、女孩大部分年龄组(7~18岁)的骨龄均随海拔升高而更滞后于日历年龄。结论 高原地区藏族儿童青少年骨龄落后于日历年龄,且随着海拔增加而更加明显。

关键词: 藏族;海拔;骨龄;生长发育;人工智能

中图分类号:R725.8 文献标志码:A

DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2023.04.0636

Influence of high altitude on bone age development of children and adolescents

Cidanwangjiu¹, Tudan'awang², YANG Meijie², Puqiongqiongda³, WANG Fengdan^{4*},
PAN Hui⁵, JIN Zhengyu⁴

1. Department of Radiology, Tibet Autonomous Region People's Hospital, Lhasa 850000; 2. Department of Radiology, People's Hospital of Nima County, Nagqu 852000; 3. Department of Radiology, People's Hospital of Nagqu, Nagqu 852000; 4. Department of Radiology; 5. Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China

Abstract: Objective To explore the influence of altitude on the bone growth and development of children and adolescents. **Methods** From September 2013 to December 2021, children and adolescents with normal development were included from the following regions with three different altitudes: Beijing (Peking Union Medical College Hospital) at 43.5 m above sea level, Lhasa (People's Hospital of Tibet Autonomous Region) at 3 650 m,

收稿日期:2022-06-10 修回日期:2022-10-03

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金(82001900);中央高水平医院临床科研专项(2022-PUMCH-A-003);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2021-I2M-1-051);中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费项目(2020-RW330-003);西藏自治区自然科学基金组团式援藏医学项目[XZ2020ZR-ZY01(Z)]

*通信作者(corresponding author): wangfengdan@pumch.cn

and Nagqu (People's Hospital of Nagqu and People's Hospital of Nima County) over 4 500 m. Their demographic information and left wrist radiographs were retrospectively analyzed. Assisted by an artificial intelligence bone age (BA) software, a radiologist with 10 years of BA experience interpreted the BA using the Greulich-Pyle method. The differences between BA and chronological age (CA) in different age groups among different altitudes were calculated and statistically analyzed. **Results** A total of 1 013 participants (671 boys and 342 girls) consisting of 407 Han from Beijing, 456 Tibetan from Lhasa and 150 Tibetan from Nagqu were included. Generally, the BA of children and adolescents in Beijing conformed to the CA, while the average BA of Tibetan children in Lhasa and Naqu lagged behind the CA by 0.50 and 1.33 years, respectively. Compared with those in Beijing, the BA of most age groups (7–18 years old) of Tibetan boys and girls lagged further behind the CA with the increase of altitude. **Conclusions** The BA of Tibetan children in plateau area lags behind their CA and the gap becomes larger with the increase of altitude.

Key words: Tibetan; altitude; bone age; growth and development; artificial intelligence

青藏高原平均海拔在 4 000 m 以上,特殊的地理环境可能会影响儿童青少年的骨骼生长发育。既往对个别年龄段儿童青少年的抽样调查表明,高原儿童及青少年生长发育迟缓的发生率较高^[1]。团队前期研究也发现拉萨地区 4~18 岁藏族儿童青少年的骨龄(bone age, BA)滞后于日历年龄(chronological age, CA)^[2]。在排除了种族、遗传、营养、社会经济条件等影响因素后,海拔仍是影响儿童青少年生长发育的主要因素,但这些研究并未对不同海拔高度儿童青少年的骨龄发育情况进行比较^[3]。本研究拟在前期开发的人工智能(artificial intelligence, AI)骨龄软件^[4]辅助下对 3 个不同海拔地区(平原、海拔 3 650 m 及 4 500 m 以上)儿童青少年的左手腕 X 线片进行骨龄测量,以探索海拔对儿童青少年骨骼发育的影响规律。

1 材料与方法

1.1 研究对象

该研究经伦理审查委员会批准(审批号:S-K978和 ME-TBHP-20-KJ007),回顾性分析 3 个不同海拔地区(平原的北京地区、平均海拔 3 650 m 的拉萨地区和平均海拔 4 500 m 以上的那曲地区)儿童青少年的一般资料和左手腕 X 线片。

平原地区的数据来自北京协和医院,入组标准为:1)年龄 0.3~18.0 岁,外貌观察营养状况良好;2)2014 年 6 月至 2021 年 12 月因外伤就诊,行左手腕后前位 X 线片检查;3)2019 年 1 月至 2021 年 12 月因查体或咨询就诊,1 名内分泌科或儿科

医生综合问诊、体格检查及实验室检查评估为正常发育的儿童青少年,行左手腕后前位 X 线片检查。拉萨地区的数据来自西藏自治区人民医院,那曲地区的数据来自那曲市人民医院及那曲市尼玛县人民医院,入组标准为:1)年龄 0.3~18.0 岁,外貌观察营养状况良好;2)该院开始使用现行影像存档和通信系统(picture archiving and communication systems, PACS)即西藏自治区人民医院 2013 年 9 月、那曲市人民医院 2018 年 12 月和那曲市尼玛县人民医院 2018 年 9 月,至 2021 年 12 月;3)因外伤就诊,行左手腕后前位 X 线片检查。3 个地区的排除标准均为:1)X 线图像质量差,无法满足骨龄判读要求;2)年龄或性别信息缺失患者。

1.2 方法

1.2.1 分组:将数据根据海拔高度分为 3 组:北京、拉萨和那曲。再根据性别和年龄进行亚组分析,其中将年龄根据发育阶段分为 3 个亚组:0.3~6 岁、7~12 岁和 13~18 岁组,以评估不同海拔不同年龄段儿童青少年的骨龄发育特点。

1.2.2 骨龄评估:从 PACS 导出所有入组儿童青少年左手腕 X 线图像,导出格式为 DICOM。1 位有 10 年骨龄判读经验的放射科医生在 AI 骨龄软件(care.ai,杭州依图医疗科技有限公司)辅助下,依据 2011 年牛津大学出版社出版的 Greulich-Pyle(GP)图谱(Skeletal Development of the Hand and Wrist-A Radiographic Atlas and Digital Bone Age Companion)进行阅片,得出最终 BA 结果。若存在疑问,可咨询 1 位

具有 20 年骨龄判读经验的内分泌科医生。

1.3 统计学分析

BA、骨龄与日历年龄的差值 ($\Delta = BA - CA$) 均为计量资料,以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$)。骨龄与日历年龄的差值反映儿童青少年生长发育是否与日历年龄相符,差值 ≥ 1 岁提示可能存在生长发育提前,差值 ≤ -1 岁提示可能存在生长发育迟缓。采用方差分析比较不同海拔及不同年龄段儿童青少年的 Δ 值,多个样本均数间两两比较采用 LSD 法。所有分析均采用双侧检验,应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析,GraphPad Prism 8.0.1 软件进行统计制图。

2 结果

最终有 1 013 例儿童青少年纳入本研究,其中男 671 例 (66.2%),女 342 例 (33.8%),平均年龄为 (10.4 \pm 5.2) 岁。北京地区儿童青少年总体、男孩及女孩的 BA 与 CA 基本相符 (表 1),0.3~6 岁组 BA 略小于 CA ($\Delta = -0.34 \sim -0.05$ 岁),从 7 岁起 BA 均超过 CA ($\Delta = 0.03 \sim 0.75$ 岁,9 岁、18 岁除外)。西藏地区拉萨及那曲儿童青少年总体、男孩及女孩的 BA 均小于 CA。大部分年龄段的拉萨儿童青少年 (2~10 岁、12~13 岁和 16~18 岁) 以及几乎所有年龄段的那曲儿童青少年 (3~18 岁),BA 均不同程度地落后于 CA (图 1)。

表 1 北京、拉萨及那曲儿童青少年的骨龄、日历年龄及其差值分布

Table 1 Bone age, chronological age and their differences among children and adolescents in Beijing, Lhasa and Nagqu ($\bar{x} \pm s$)

city	n	CA/year	BA/year	BA-CA/year
total				
Beijing	407	12.30 \pm 4.28	12.53 \pm 4.49	0.23 \pm 0.73
Lhasa	456	8.63 \pm 5.39	8.13 \pm 5.52	-0.50 \pm 1.25*
Nagqu	150	11.98 \pm 4.74	10.65 \pm 4.51	-1.33 \pm 1.45*
male				
Beijing	253	12.83 \pm 4.12	13.12 \pm 4.41	0.29 \pm 0.76
Lhasa	304	9.02 \pm 5.48	8.57 \pm 5.65	-0.45 \pm 1.31*
Nagqu	114	12.23 \pm 4.77	10.90 \pm 4.60	-1.33 \pm 1.50*
female				
Beijing	154	11.43 \pm 4.41	11.55 \pm 4.48	0.12 \pm 0.65
Lhasa	152	7.85 \pm 5.15	7.26 \pm 5.16	-0.59 \pm 1.11*
Nagqu	36	11.18 \pm 4.62	9.87 \pm 4.18	-1.31 \pm 1.30*

BA, bone age; CA, chronological age; * $P < 0.01$ compared with Beijing.

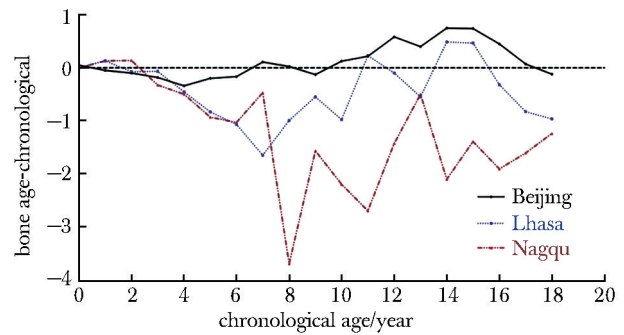
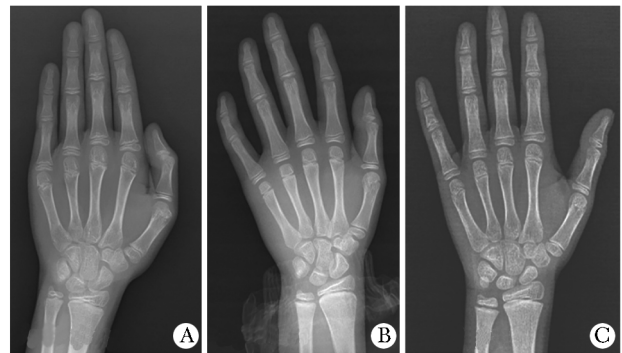


图 1 三个海拔地区儿童青少年各年龄段骨龄的发育情况

Fig 1 Development of bone age of children and adolescents at three altitudes

海拔越高, Δ 越小, 男孩和女孩均如此 ($P < 0.001$) (图 2)。将不同海拔儿童青少年按年龄进一步分为 3 个亚组, 结果显示 7~12 岁和 13~18 岁组的男孩及女孩的 Δ 均随海拔增高而进一步减小 ($P < 0.01$) (表 2)。



A. a 12.0 year-old boy from Beijing (43.5 m) with bone age of 12.0 years; B. a 12.0 year-old boy from Lhasa (3 650 m) with bone age of 11.5 years; C. a 12.0 year-old boy from Nagqu (4 500 m) with bone age of 10.0 years

图 2 三个海拔地区的代表性骨龄片

Fig 2 Representative bone age images at three altitudes

3 讨论

本研究对 1 013 例来自 3 个不同海拔地区儿童青少年的骨龄进行分析,发现北京儿童青少年骨龄发育与日历年龄基本符合,而拉萨和那曲儿童青少年骨龄落后于日历年龄,且海拔最高的那曲更为显著。藏族占西藏自治区总人口的 90% 以上,本研究入组人群高原地区均为藏族,平原地区为汉族,基本符合人群分布特征。虽然骨龄受种族、遗传、营养、

表2 北京、拉萨及那曲儿童青少年不同年龄组骨龄与日历年龄的差值

Table 2 Differences between bone age and chronological age among different age groups of children and adolescents in Beijing, Lhasa and Nagqu ($\bar{x}\pm s$)

age group	male		female	
	n	BA-CA/year	n	BA-CA/year
0.3~6 years old				
Beijing	30	-0.33±0.60	26	-0.03±0.32
Lhasa	145	-0.44±0.82	85	-0.54±0.83
Nagqu	21	-0.43±0.78	7	-0.17±0.41
7~12 years old				
Beijing	81	0.21±0.71	69	0.15±0.71
Lhasa	65	-0.68±1.72*	32	-0.83±1.53*
Nagqu	22	-1.63±1.59*	10	-2.10±1.86*
13~18 years old				
Beijing	142	0.47±0.75	59	0.16±0.69
Lhasa	94	-0.30±1.57*	35	-0.52±1.25*
Nagqu	71	-1.55±0.18*	19	-1.43±1.17*

BA. bone age; CA. chronological age; * $P<0.01$ compared with Beijing.

社会经济条件等多种因素影响^[5-6],但有研究发现世居高原的汉族儿童的生长迟缓发生率(20.8%)远高于同海拔的藏族儿童(11.4%)^[7],且本研究人群营养状况均良好,故基本排除民族及营养对儿童青少年发育的重大影响。

海拔可能是影响儿童青少年生长发育的主要因

素。随着海拔的增高,气压降低,氧气含量随之递减。海拔4 000 m时空气里的氧含量约相当于海平面的62%,高原缺氧导致高海拔地区低出生体重儿的比例升高^[8]、血清25-羟-维生素D3的水平降低^[9-10],这些均可能破坏骨形成和吸收的平衡导致骨骼代谢异常^[11]从而引起生长发育缓慢。尽管如此,西藏地区青少年在18岁时骨龄仍小于日历年龄,提示骨骺未愈合,具有生长潜力,这会适当减小高原对终身高的影响^[12]。通常认为骨龄滞后于日历年龄1岁以上的儿童青少年应进行干预^[13],如使用生长激素。本文发现高海拔地区正常儿童青少年的骨龄滞后于日历年龄,因此建议临床工作中将海拔3 650 m拉萨儿童青少年的 Δ 适当放宽至 ≤ -1.5 岁,海拔4 500 m以上那曲儿童青少年的 Δ 适当放宽至 ≤ -2.5 岁。

本研究存在以下局限性:(1)本文为回顾性研究,不能完全代表正常人群。(2)部分地区和年龄段的样本量较少,可能导致研究结果的抽样误差。(3)影响儿童青少年骨龄发育的因素较多,本研究仅关注了民族和海拔高度,并未对其他可能的影响因素进行分析。

总之,本研究首次在AI辅助下对中国3个不同海拔地区(平原、海拔3 650 m及4 500 m以上)儿童青少年的骨龄进行测量,发现高原地区儿童青少年骨龄滞后于日历年龄,且随着海拔增加而显著。

参考文献:

- [1] 何晓芬,唐桂波,雷志毅,等.西宁市青少年生长发育与骨龄的调查研究[J].高原医学杂志,2010,20:50-52.
- [2] 次旦旺久,拉巴顿珠,王凤丹,等.三种方法评估藏族儿童青少年骨龄效果比较及藏族儿童青少年骨龄发育特点[J].协和医学杂志,2021,12:411-416.
- [3] Dang S, Yan H, Yamamoto S. High altitude and early childhood growth retardation: new evidence from Tibet [J]. Eur J Clin Nutr, 2008, 62:342-348. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602711.
- [4] Wang F, Gu X, Chen S, et al. Artificial intelligence system can achieve comparable results to experts for bone age assessment of Chinese children with abnormal growth and development [J]. PeerJ, 2020, 8:e8854. doi: 10.7717/peerj.8854.
- [5] Harris NS, Crawford PB, Yangzom Y, et al. Nutritional and health status of Tibetan children living at high altitudes [J]. N Engl J Med, 2001, 344:341-347.
- [6] Dermience M, Mathieu F, Li XW, et al. Minerals and trace elements intakes and food consumption patterns of young children living in rural areas of Tibet Autonomous Region, P. R. China: a cross-sectional survey [J]. Healthcare (Basel), 2017, 5:12. doi: 10.3390/healthcare5010012.
- [7] Bianba B, Yangzong Y, Gonggalanzi G, et al. Anthropometric measures of 9- to 10-year-old native Tibetan

- children living at 3700 and 4300 m above sea level and Han Chinese living at 3700 m [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94:e1516. doi: 10.1097/MD.0000000000001516.
- [8] Bailey BA, Donnelly M, Bol K, *et al.* High altitude continues to reduce birth weights in Colorado [J]. *Matern Child Health J*, 2019, 23: 1573-1580.
- [9] Basu M, Malhotra AS, Pal K, *et al.* Alterations in different indices of skeletal health after prolonged residency at high altitude [J]. *High Alt Med Biol*, 2014, 15: 170-175.
- [10] Zou Y, Liu Z, Li H, *et al.* Evaluation of bone metabolism-associated biomarkers in Tibet, China [J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35:e24068. doi: 10.1002/jcla.24068.
- [11] 庞新岗,李永刚,包倪荣,等. 骨代谢主要信号通路及信号分子的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2018, 38: 1799-1803.
- [12] Santos C, Bustamante A, Katzmarzyk PT, *et al.* Growth velocity curves and pubertal spurt parameters of Peruvian children and adolescents living at different altitudes [J]. *Am J Hum Biol*, 2019, 31: e23301. doi: 10.1002/ajhb.23301.
- [13] 霍爱华,彭芸,曾津津,等. 中国人手腕骨发育标准评价 1397 例儿童青少年手腕骨骨龄的结果分析 [J]. *中华放射学杂志*, 2013, 47:1074-1076.

《基础医学与临床》已被 ICI Journals Master List 国际数据库收录



2023-02-16,波兰《哥白尼索引》(Index Copernicus International)科技期刊评估小组发来官方邮件,确认《基础医学与临床》入选 ICI Journals Master List 2021(哥白尼索引精选数据库)。

本刊在《哥白尼索引》(ICI)数据库中的主页:<https://journals.indexcopernicus.com/search/details?id=123685>

以下为 ICI 数据库确认收录本刊的官方邮件内容(部分):

Subject:ICI Journals Master List 2021- Publication of ICV assessment

Dear Sir/Madam,

We would like to kindly inform you that the journal “基础医学与临床 (ISSN: 1001-6325)” has passed the evaluation process positively and is indexed in the ICI Journals Master List database for 2021. From now on, the Editorial Staff and Publisher may use this information in their external communication.

Best regards,

Scientific Journals Evaluation Team

Index Copernicus International

www.indexcopernicus.com