

兄弟姊妹间的骨龄关系 (FELS 法)*

席焕久

(锦州医学院解剖教研室, 锦州 121004)

Alex F. Roche Guo Shumei

(美国瑞特州立大学医学院儿科系人类生物学部)

关键词 骨龄;同胞间关系;基因控制

内 容 提 要

本文根据 Fels 研究所混合性追踪材料研究了 231 个家庭中 561 名年龄为 0.5—17 岁的美国白人(男 285,女 276) 2622 张左侧手腕部 X 线片,报告了同胞间骨龄 (SA) 关系,并用 Kernel 回归法修平相关曲线。结果表明,兄弟与姊妹之间的关系 (B/S) 一般低于同胞间其它配对关系,但 11 岁之后,它们与兄弟之间的关系 (B/B) 相类似。12 岁以后,姊妹之间的关系 (S/S) 明显地高于 (B/B) 和 (B/S)。本文不能提供骨成熟时间与染色体有关的明显证据。但是,12 岁以后,本文却提示可能存在这种关系。

骨和身体其它系统的成熟速度不同,所以,SA 所提供的信息肯定是不完整的。尽管如此,SA 仍是生物学成熟的一个常用指征。虽然,各部骨的成熟水平也有差异,但通常用左手腕部来评价骨的成熟 (Garn *et al.*, 1961; Roche and French, 1970; Roche *et al.*, 1988; Xi *et al.*, 1990)。尽管存在一些局限性,但从出生到成年的任何年龄都可以评价骨,除牙齿之外,手腕部应用的评价尺度比其它器官系统都细微 (Demirjian, 1980),所以,手腕部 SA 是相当有意义的。本文应用刚刚问世的评价手腕部 SA 的方法,评价混合性追踪材料中的同胞组,从而探求骨成熟的家族关系。

材 料 与 方 法

本材料来自 231 个家庭中的白人孩子(男 285,女 276)。他们都是 Fels 追踪研究的参加者,出生前就做了登记,居住在俄亥俄州西南部距黄泉不超过 48 公里的地方。根据教育和职业情况的综合判断,其家庭的社会经济情况明显不同,但与全美国家资料相近,只是五组中最低一组的情况(1939 年后出生的)略差。本文剔除了严重先天性缺陷者(2 人)和严重慢性疾病者(3 人),此外,还从 Fels 追踪研究的五对单卵双生中的每一对中,随机选择一名,排除在本研究之外。

* FELS 法是 A.F. Roche 提出的手腕部骨龄的研究方法,详见参考文献。

拍摄左侧手腕部(含桡、尺骨远端 3 cm) X 线片 2622 张,靶片距离 91.4 cm,手指完全伸直略分开,中指与前臂在同一直线上,前臂、手掌和手指紧贴片盒。该材料系混合性追踪材料,虽然每个年龄组中每个孩子只有一张 X 线片,但平均每个参加者拍摄 11.5 次。

用 Fels 方法 (Roche *et al.*, 1988) 进行观片评价(其概念与统计基础与 RWT 法评价膝部的方法同) (Roche *et al.*, 1975)。根据成熟指征进行分级,用它们提供的信息计算每张 X 线片上的骨龄。Fels 法和 RWT 法都是 A. F. Roche 等提出的评价骨龄的方法。前者用于评价手腕部骨龄,后者用于评价膝部骨龄。评价时,根据不同部位骨的不同形态确定不同等级,再根据不同年龄的不同骨的某一形态出现的概率建立手腕部或膝部骨龄评价的逻辑函数。只要对受检者拍摄手腕部或膝部 X 线片,通过读片确定等级,应用逻辑函数就可以得到这两个部位的准确骨龄了(详见参考文献)。

本研究由训练有素、具有丰富经验的研究人员观片。若从 X 线片上测得年龄与日历年龄之差超过 1 岁时,由另一个评价者重新评价。两个评价者之间存在的绝对误差很小*(0.20 ± 0.21 岁);同一评价者两次评价结果之间存在的绝对误差也很小(甲 0.08 ± 0.08 岁,乙 0.17 ± 0.13 岁)。可靠系数很高(两个评价者之间的可靠系数为 99.70%;甲、乙每人二次评价的可靠系数分别为 99.96% 和 99.81%) (Snedecor and Cochran, 1980)。

观察值之间的相关系数曲线用 Kernel (Guo *et al.*, under review) 回归法修平。Kernel 法是在有限的样本中测定观察值平均权重的方法。用最小二乘法原则确定某一修平参数,据此,建立的权重函数是最优化的。不必事先指定渐近线性的理想的影响函数核,也不需要积分,而是直接确定权重函数,在选择修平参数和权重函数方面很灵活,因此是一种理想的修正曲线方法。根据权重函数得出的权重值对每个观察值进行权重从而修平曲线。一般说来,权重函数是多项式,用最小二乘法方法得到多项式的系数。这样修平参数产生一个时间间隔,这个时间间隔就决定了某一特定时间的观察值。时间间隔越大,结果越平滑。对于远离时间间隔中点的值,要减少权重。一旦权重函数和时间间隔被确定下来,客观判断就可以进行了。

结 果

B/B、S/S 和 B/S 的 SA 的相关关系分别见表 1—3。从 1.5—12 岁,所有的 B/B 的 SA 相关关系都具有统计学意义,在这个年龄段的前后,有些年龄组的相关关系亦具有统计学意义(表 1)。大部分相关系数是在 0.4—0.5 之间,但只有少数接近于 0,两个为很小的负值。从 3.5—11.5 岁,相关系数往往较大(0.38—0.66)。如图 1 所示,这种不规律的相关关系横过整个年龄。用 Kernel 回归法修平后表明,生后不久到约 6.5 岁时是上升的,尔后逐渐下降,只是在 13 岁时有一个明显而窄小的下降波。

S/S 与 B/B 相比,前者的相关关系曲线较平稳地横过年龄(见表 2、图 2)。2.5—11.0 岁的所有年龄组及这个年龄段前后的大部年龄组,这种相关关系都有明显的统计意义。S/S 的相关系数范围是 0.25—0.73,大部分为 0.4—0.6。S/S 的观察值和修平值见图

* 括号中数字表示均值±标准差。

表 1 兄弟之间的骨龄关系 (FELS 法)

年 龄 (岁)	例 数	相关系数	年 龄 (岁)	例 数	相关系数
0.5	20	.06	9.0	57	.49**
0.75	26	.60**	9.5	31	.38**
1.0	25	.38	10.0	55	.46**
1.5	36	.32*	10.5	23	.43*
2.0	40	.43**	11.0	45	.48**
2.5	43	.42**	11.5	25	.50**
3.0	46	.49**	12.0	50	.35*
3.5	47	.55**	12.5	29	.01
4.0	46	.45**	13.0	50	.11
4.5	54	.52**	13.5	25	.03
5.0	54	.47**	14.0	48	.45**
5.5	45	.64**	14.5	22	.25
6.0	48	.53**	15.0	43	.39**
6.5	34	.59**	15.5	22	.25
7.0	51	.51**	16.0	43	.43**
7.5	35	.66**	16.5	14	.02
8.0	58	.54**	17.0	48	.24
8.5	37	.43**			

* .01 ≤ p < .05, ** p < .01.

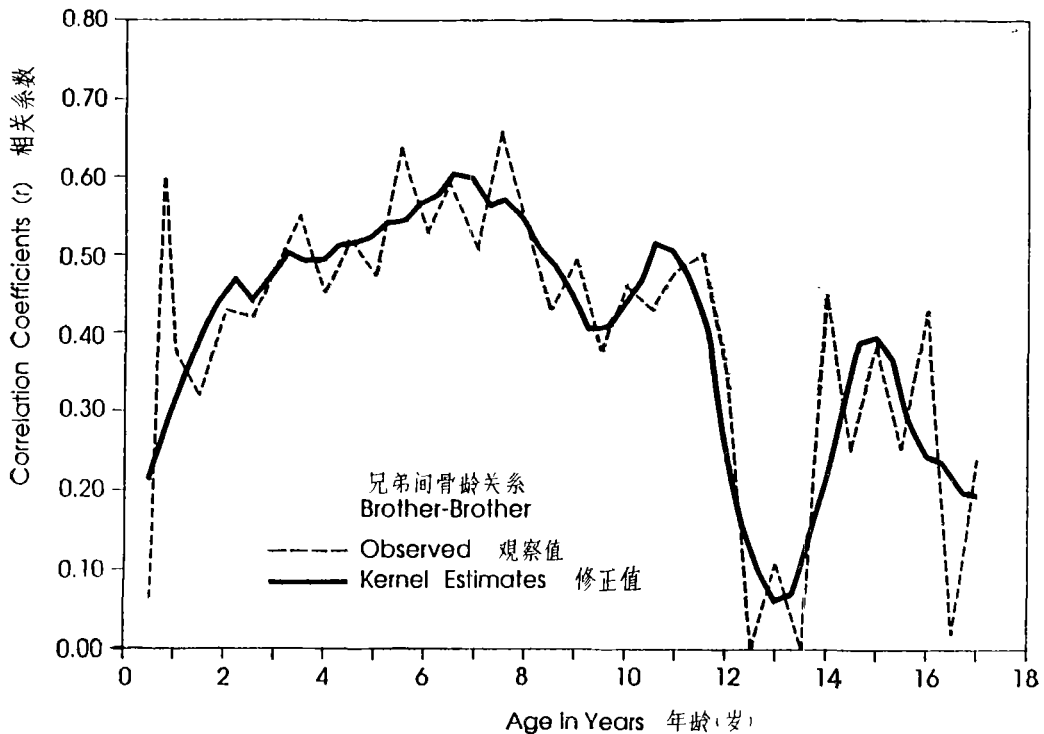


图 1 兄弟间骨龄关系曲线

The observed correlation coefficients for FELS skeletal ages within brother-brother pairs together with smoothed values from kernel regression

表 2 姊妹之间的骨龄关系 (FELS 法)

年 龄 (岁)	例 数	相关系数	年 龄 (岁)	例 数	相关系数
0.5	20	.65**	9.0	52	.57**
0.75	23	.41*	9.5	42	.60**
1.0	22	.73**	10.0	48	.52**
1.5	34	.43**	10.5	24	.48*
2.0	28	.30	11.0	42	.53**
2.5	48	.55**	11.5	21	.29
3.0	48	.33*	12.0	42	.57**
3.5	47	.59**	12.5	20	.72**
4.0	51	.42**	13.0	41	.57**
4.5	49	.48**	13.5	19	.62**
5.0	53	.50**	14.0	38	.60**
5.5	51	.59**	14.5	12	.70**
6.0	47	.59**	15.0	36	.46**
6.5	39	.59**	15.5	10	.58*
7.0	54	.47**	16.0	26	.25
7.5	40	.50**	16.5	9	.64*
8.0	57	.44**	17.0	16	.42
8.5	38	.54**			

* .01 ≤ p < .05, ** p < .01。

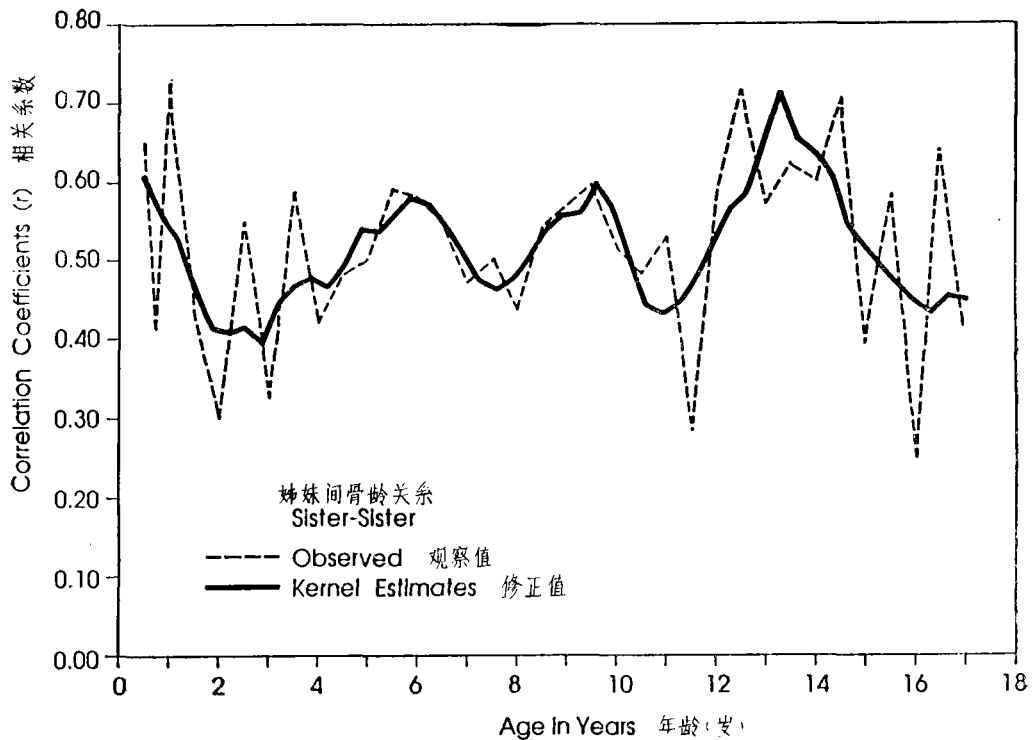


图 2 姊妹间骨龄关系曲线

The observed correlation coefficients for FELS skeletal ages within sister-sister pairs together with smoothed values from kernel regression

表 3 兄弟与姊妹之间的骨龄关系 (FELS 法)

年 龄 (岁)	例 数	相关系数	年 龄 (岁)	例 数	相关系数
0.5	35	.47**	9.0	77	.26*
0.75	35	.38*	9.5	57	.20
1.0	41	.09	10.0	74	.22
1.5	52	.33*	10.5	37	.08
2.0	65	.28*	11.0	66	.27*
2.5	58	.17	11.5	30	.15
3.0	70	.39**	12.0	64	.31*
3.5	67	.34**	12.5	29	.22
4.0	75	.29**	13.0	64	.28
4.5	71	.35**	13.5	30	.22
5.0	76	.36**	14.0	61	.25*
5.5	62	.32*	14.5	23	.15
6.0	73	.34**	15.0	55	.07
6.5	52	.43**	15.5	21	.24
7.0	77	.34**	16.0	50	.26
7.5	56	.38**	16.5	13	.38
8.0	80	.23*	17.0	32	.07
8.5	53	.34*			

* .01 ≤ p < .05 ** p < .01。

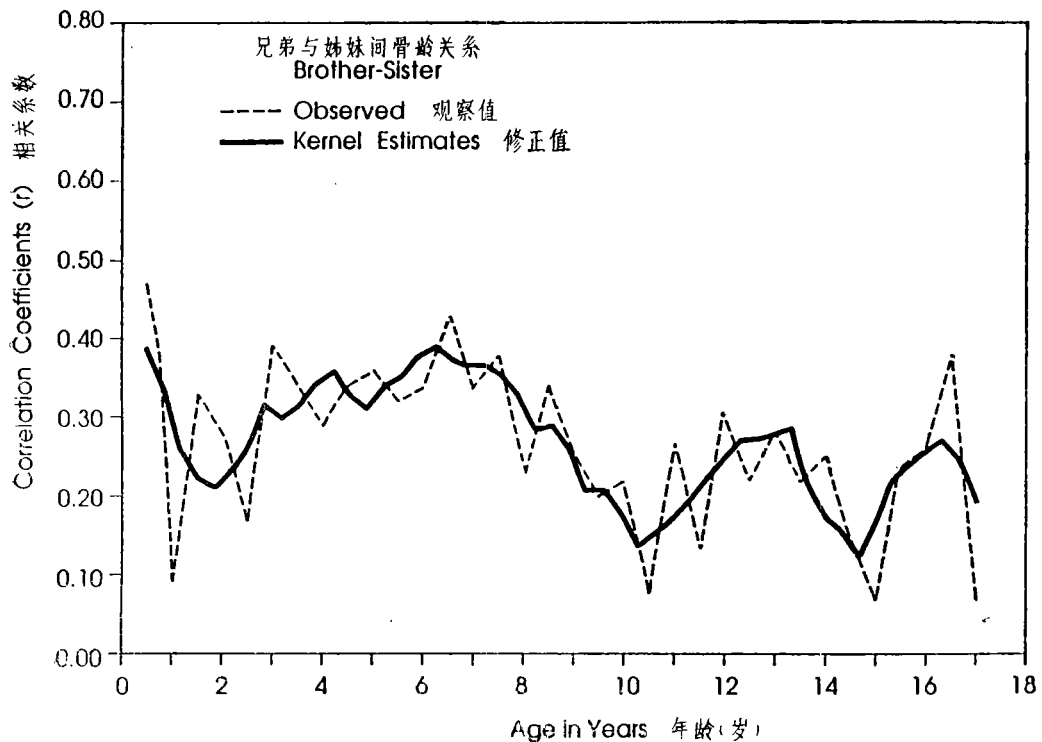


图 3 兄弟与姊妹间骨龄关系曲线

The observed correlation coefficients for FELS skeletal ages within brother-sister pairs together with smoothed values from kernel regression

2。从图中看出,生后到约3岁不久,这些值是下降的,接着上升直至6岁。然后,有一系列的下降和上升,其中上升的峰值是在13.5岁,然后逐渐下降。

表3和图3表明了每个年龄组中B/S,这些年龄组中,样本例数约比B/B或S/S大35%,相关程度也相应地更为规则地横过年龄。相关系数为0.07—0.47,大多为0.2和0.4。3—9岁的所有年龄组及不到一半的其它年龄组,其相关性都具有显著意义。从出生到两岁前相关系数降低,接着缓慢上升直至6.5岁,然后又降低直至10.5岁,最后,增加直至13.5岁,从13.5岁直至本研究的年龄范围末端,上下略有波动。

图4列出了修平后的相关关系曲线,以比较3种同胞关系变化的水平和类型。尽管大约11岁后,B/S与B/B之间略有不同,但总的看来,B/S低于另二种同胞关系。1—12岁时,B/B和S/S的相关关系是相似的,但以后,由于B/B相关系数的降低,S/S的值明显地升高。

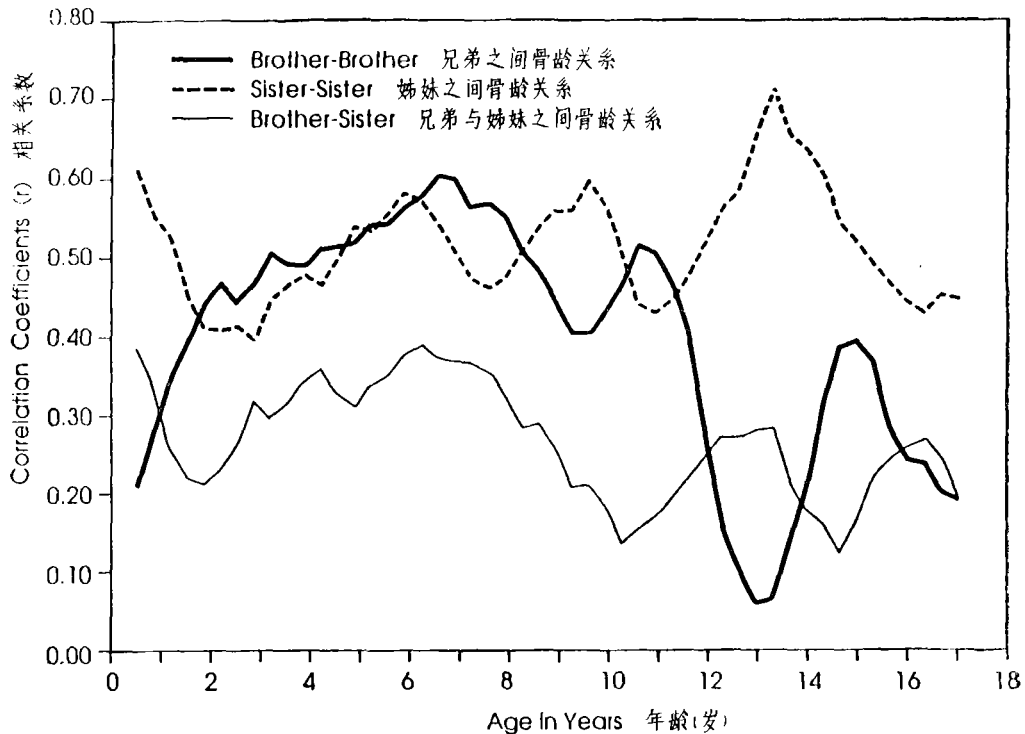


图4 同胞间骨龄关系曲线比较

The observed correlation coefficients for FELS skeletal ages within brother-brother, sister-sister and brother-sister pairs after smoothing by kernel regression

讨 论

我们知道,基因机制影响手腕部骨的成熟速度,在某种程度上,这可能来自手腕部各骨骨化时间上的群体差异 (Elgenmark, 1946; Lefebvre and Koifman, 1956; Taranger *et al.*, 1976; Low *et al.*, 1976a,b)。如骨化之前,骨化中心发生疾病,这个中心的骨化

时间将会延迟, 别的骨化中心并不这样 (Greulich, 1954)。这个意见不能为 Sontag 和 Lipford (1943) 的资料所支持。手腕部各骨的相对 SA 也存在某些群体差异 (Abbott *et al.*, 1950; Bereskowski and Lundie, 1952; Levine, 1972; Low *et al.*, 1976a,b), 这可能不完全是由于评定 SA 的系统误差所致。

基因控制的更为直接的证据来自某些家庭方面的研究。Pryor (1906) 最早做了这方面的研究, 后来出版了很多关于骨化时间, 骨成熟和骨骺融合的家庭方面的研究, 但这些资料都没有进行统计分析 (例如, Hess and Abramson, 1933; Rigler, 1938; Garn *et al.*, 1961)。骨化发生时间的进一步研究表明, 家庭内的变化比家庭之间的变化小 (Reynolds, 1943; Garn and Rohmann, 1960; Garn, 1962; Garn *et al.*, 1963, 1965, 1967; Hertzog *et al.*, 1969)。不仅如此, 在 1—5 岁手腕部骨骨化数目方面, 双亲与子女之间 (P/C)、B/B 和 B/S 之间的相关系数约为 0.4, S/S 为 0.6, 6 对单卵双生者为 0.9 (Garn and Rohmann, 1962a; Garn *et al.*, 1963)。在手腕部某骨的骨化年龄方面, P/C 之间的相关系数约为 0.25, B/B 为 0.4, B/S 和 S/S 皆为 0.5, 6 对单卵双生者为 0.96 (Garn and Rohmann, 1962a, b; Garn *et al.*, 1963)。手腕部骨的骨化数目和某一骨的骨化发生时间方面的上述关系大体与本研究相似。

家庭内部之间的骨成熟程度之间的关系也有报告。单卵双生者比双卵双生者的骨龄 (TW) (Tanner *et al.*, 1975) 间关系高得多 (Sklad, 1973; Kimura, 1981)。Bohacova *et al.* (1971) 也有同样的报告。Hewitt (1957) 用 Acheson (1954) 的方法评价 SA 时指出, 如把每个人 1—5 岁时的 SA 平均之后, 23 对 B/B 的相关系数约为 0.6, 27 对的 S/S 为 0.4, 33 对 B/S 为 0.3。除本研究中 B/B 的相关系数略低, S/S 略高之外, 上述的发现与本研究中同年龄范围的情况是基本一致的。

看来, 本研究第一次调查了同胞间 SA 关系, 从而提供了关于这种关系的年龄变化资料。本研究中三对同胞关系, 从出生到 2 岁都有明显的变化, B/B 增加, 而 S/S 和 B/S 下降。正如评价 SA 时我们期望降低标准误一样 (Roche *et al.*, 1988), 在这个年龄范围内, 随着年龄的增长, 可有更多的信息应用, 这样, 在生后前几年中, 出现错误的比例也会降低。

在所有三对同胞关系中, 从大约 2 岁—7 岁, 这种关系呈现平行性增加。S/S 11 岁和 B/B 13 岁时, 这种关系明显降低, 可以推断, 这可能与青春期骨成熟加速的速度有关 (Roche *et al.*, 1988)。在研究的较高年龄组中, 这种关系下降, 特别是 B/B 和 S/S 更是如此。这可以反映出, 在较高年龄时, 可利用的信息量减少, 结果评价 SA 的可限区间增加。与此同时, S/S 比 B/B 信息量减少的时间更早, 唯一可以考虑的原因是, 这种减少只能反映基因控制骨骺的融合时间比对骨成熟早期阶段更差。

文献中一般都认为, S/S 比 B/B 或 B/S 有更高的相关关系, 但是 Hewitt (1957) 的报告与此并非一致, 这使我们想到, X 染色体可能与控制骨成熟速度有关 (Garn *et al.*, 1963)。但是, 常染色体也很可能与此有关 (Garn and Rohmann, 1962b; Garn *et al.*, 1969)。本文不能提供 X 染色体与此有关的证据, 也许 12 岁以后情况不同, 因为这时 S/S 比 B/B 的关系更为密切。

本研究若扩展到双亲与子女同一年龄时每对 X 线片各两个成员就理想了, 但遗憾的

是,目前双亲与子女的样本数量尚不能满足相关系数与标准差计算的要求。

本文曾蒙美国卫生署 HD—12252 基金支持,在此表示感谢。

(1989年5月19日收稿)

参 考 文 献

- Abbott, O. D., R. O. Townsend, R. B. French and C. F. Ahmann, 1950. Carpal and epiphyseal development. Another index of nutritional status of rural school children. *Am. J. Dis. Child.*, 79: 69—81.
- Acheson, R. M., 1954. A method of assessing skeletal maturity from radiographs. A report from the Oxford Child Health Survey. *J. Anat.*, 88: 498—508.
- Beresowski, A. and J. S. Lundie, 1952. Sequence in time of ossification of the carpal bones of 705 African children from birth to age 6. *South African J. Med. Sci.*, 17: 25—31.
- Bohacova, J., J. Fiserova, M. Hajnisova and Z. Kubickova, 1971. Bone age in twins. In: *Proceedings of the Anthropological Congress, Prague and Humpolec 1969*. Ed. V. V. Novotny. Czechoslovak Academy of Sciences, Prague.
- Demirjian, A., 1980. Dental development: A measure of physical maturity. In: *Human Physical Growth and Maturation: Methodologies and Factors*. Eds. F. E. Johnston, A. F. Roche and C. Susanne. Plenum Press, New York.
- Elgenmark, O., 1946. The normal development of the ossific centers during infancy and childhood. A clinical, roentgenologic and statistical study. *Acta Paediat. Scand.*, 33: 1—79.
- Garn, S. M., 1962. The genetics of normal human growth. In: *De Genetica Medica*. Ed. L. Gedda, Vol. 2. Gregor Mendel Institute, Rome.
- Garn, S. M. and C. G. Rohmann, 1960. Variability in the order of ossification of the bony centers of the hand and wrist. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 18: 219—230.
- Garn, S. M. and C. G. Rohmann, 1962a. Parent-child similarities in hand-wrist ossification. *Am. J. Dis. Child.*, 103: 603—607.
- Garn, S. M. and C. G. Rohmann, 1962b. X-linked inheritance of developmental timing in man. *Nature*, 4855: 695—696.
- Garn, S. M., C. G. Rohmann and B. Apfelbaum, 1961. Complete epiphyseal union of the hand. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 19: 365—372.
- Garn, S. M., C. G. Rohmann and A. A. Davis, 1963. Genetics of hand-wrist ossification. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 21: 33—40.
- Garn, S. M., C. G. Rohmann and F. N. Silverman, 1965. Missing secondary ossification centers of the foot. Inheritance and developmental meaning. *Ann. Radiol.*, 8: 629—644.
- Garn, S. M., C. G. Rohmann and F. N. Silverman, 1967. Radiographic standards for postnatal ossification and tooth calcification. *Medical Radiography and Photography*, 43: 45—66.
- Garn, S. M., C. G. Rohmann and K. P. Hertzog, 1969. Apparent influence of the X chromosome on timing of 73 ossification centers. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 30: 123—128.
- Greulich, W. W., 1954. The relationship of skeletal status to the physical growth and development of children. In: *Dynamics of Growth Processes*. Ed. E. J. Boell. Princeton Uni. Press, Princeton.
- Guo, S., A. F. Roche and R. M. Siervogel. Kernel estimation for long term serial blood pressure data. (under review).
- Hertzog, K. P., F. Falkner and S. M. Garn, 1969. The genetics determination of ossification sequence polymorphisms. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 30: 141—143.
- Hess, A. F. and H. Abramson, 1933. Familial retardation in ossification of the carpal centers. *J. Ped.*, 3: 158—165.
- Hewitt, D., 1957. Some familial correlations in height, weight and skeletal maturity. *Ann. Hum. Genet.*, 22: 26—35.
- Kimura, K., 1981. Skeletal maturity in twins. *J. Anthropol. Soc. Nippon*, 89: 457—477.
- Lefebvre, J. and A. Koifman, 1956. Etude de l'apparition des points osseux secondaires et la determination de l'age osseux. *Arch. Fr. Pediatr.*, 13: 1101—1105.
- Levine, E., 1972. The contributions of the carpal bones and the epiphyseal centers of the hand to the assessment of skeletal maturity. *Hum. Biol.*, 44: 317—328.
- Low, W. D., S. H. Fung and E. E. Cerny, 1976a. Biological age of Southern Chinese boys. *Z. Morphol. Anthropol.*,

- 67: 136—144.
- Low, W. D., S. H. Fung and E. E. Cerny. 1976b. Biological age of Southern Chinese girls. *Z. Morphol. Anthropol.*, 67: 264—274.
- Pryor, J. W., 1906. Ossification of the epiphyses of the hand. *Bull. State Coll. Ky.*, 3: 1—33.
- Reynolds, E. L., 1943. Degree of kinship and pattern of ossification. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 1: 405—416.
- Rigler, L. G., 1938. Roentgen studies of twins and triplets. *Radiology*, 30: 461—470.
- Roche, A. F. and N. Y. French, 1970. Differences in skeletal maturity levels between the knee and hand. *Am. J. Roentgenool.*, 109: 307—312.
- Roche, A. F., H. Wainer and D. Thissen, 1975. *Skeletal Maturity: The Knee Joint as a Biological Indicator*. Plenum Publishing Corp, New York.
- Roche, A. F., W. C. Chumlea and D. Thissen, 1988. *Assessing the Skeletal Maturity of the Hand-Wrist: FELS Method*. Charles C. Thomas, Springfield, IL.
- Sklad, V. M., 1973. Genetische Grundlagen einiger mit dem Heranreifen verbundener Erscheinungen (Nach Zwillingsuntersuchungen). *Z. Morph. Anthropol.*, 65: 192—211.
- Snedecor, G. W. and W. G. Cochran, 1980. *Statistical Methods* (9th ed.). The Iowa State Uni. Press, Ames.
- Sontag, L. W. and J. Lipford, 1943. The effect of illness and other factors on the appearance pattern of skeletal epiphyses. *J. Pediatr.*, 23: 391—409.
- Tanner, J. M., R. H. Whitehouse, W. A. Marshall, M. J. R. Healy and H. Goldstein, 1975. *Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of A Adult Height (TW2 Method)*. Academic Press, London.
- Taranger, J. B., B. Bruning, I. Claesson, P. Karlberg, T. Landstrom and B. Lindstrom, 1976. Skeletal development from birth to 7 years. *Acta Paediatr. Scand. Suppl.*, 258: 109—120.
- Xi, Huanjiu, A. F. Roche, 1990. Differences between the hand-wrist and the knee in assigned skeletal ages. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 83: 95—102.

SIBLING CORRELATIONS FOR SKELETAL AGE ASSESSMENTS BY THE FELS METHOD

Xi Huanjiu

(Department of Anatomy, Jinzhou Medical College, Jinzhou 121004)

Alex F. Roche Guo Shumei

(Division of Human Biology, Department of Pediatrics, Wright State University, U. S. A.)

Key words Skeletal age; Siblings; Genetic control

Abstract

Sibling correlations are reported for FELS skeletal age from 2622 mixed longitudinal hand-wrist radiographs of 285 boys and 276 girls. Because the observed correlations were irregular across age, they were smoothed using kernel regression. The brother-sister correlations were generally lower than those for the other types of sibling pairs, but they were similar to the brother-brother correlations after 11 years. The sister-sister correlations were considerably higher than the brother-brother and brother-sister correlations after 12 years. The present data do not provide clear evidence of involvement of the X chromosome in the timing of skeletal maturation, but after 12 years the present data suggest such an involvement.