

• 临床研究 •

脂糖代谢指标 Nomogram 模型对中枢性性早熟
儿童伴发高尿酸血症的预测价值

吴安乐, 金培培, 张宇, 潘秋飞

【摘要】目的 基于脂糖代谢指标构建 Nomogram 模型, 分析该模型对中枢性性早熟 (CPP) 儿童伴发高尿酸血症 (HUA) 的预测价值。**方法** 纳入温州市人民医院 2022 年 7 月至 2023 年 6 月收治的 CPP 合并 HUA 患儿 100 例作为 HUA 组, 等比例选取同期收治的单纯 CPP 患儿及健康体检儿童各 100 例为 CPP 组、空白组。比较 3 组空腹血糖 (FBG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹胰岛素 (FINS)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、胰岛素 β 细胞功能指数 (HOMA- β)、C 肽 (FC-P)、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 及低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平。采用多因素 Logistic 回归模型分析脂糖代谢参数与 CPP 患儿 HUA 发生的风险关系, 并构建 Nomogram 模型, 通过受试者工作特征 (ROC) 曲线与 Hosmer-Lemeshow 检验对模型进行内部验证。**结果** HUA 组、CPP 组 FINS、HOMA-IR、HOMA- β 均高于空白组, 且 HUA 组高于 CPP 组 (均 $P < 0.05$)。HUA 组、CPP 组 TG、LDL-C 均高于空白组, HUA 组高于 CPP 组, HUA 组 TC 高于 CPP 组与空白组 (均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析提示, FINS、HOMA-IR、HOMA- β 、TG 及 LDL-C 增高会增加 CPP 患儿 HUA 发生风险 (均 $P < 0.05$)。基于 Logistic 回归分析结果构建 Nomogram 模型, 经校准曲线、决策曲线提示预测效能良好。ROC 曲线提示该模型预测 CPP 患儿 HUA 发生风险的曲线下面积 (AUC) 为 0.961 ($P < 0.05$, 95%CI=0.939 ~ 0.984), 敏感度 92.00%, 特异度 87.00%。Hosmer-Lemeshow 检验提示拟合度好 ($\chi^2=1.465$, $P > 0.05$)。**结论** CPP 患儿 HUA 的发生与 FINS、HOMA-IR、HOMA- β 、TG、LDL-C 有关, 基于上述参数构建 HUA 风险预测的 Nomogram 模型, 能取得良好预测效能。

【关键词】 脂糖代谢; Nomogram 模型; 中枢性性早熟; 高尿酸血症

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.07.006

【中图分类号】 R725.8 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)07-0864-04

中枢性性早熟 (central precocious puberty, CPP) 是儿科常见内分泌疾病, 临床以女童居多^[1-2]。CPP 发病与肥胖、遗传、性发育时间等相关, 由于第二性征提前, 可致自卑、抑郁、害怕社交等心理行为^[3]。近年来, 笔者在诊疗过程中发现部分 CPP 患儿存在高尿酸血症 (hyperuricemia, HUA), 尤其在肥胖儿童中常见。目前, 促性腺激素释放激素类似物 (gonadotropin releasing hormone analogue, GnRHa) 在 CPP 治疗中应用广泛, 但研究认为其可能引起远期糖脂代谢异常^[4]。现阶段国内外关于 CPP 合并 HUA 的研究不多, 尚不明确 HUA 是否与 GnRHa 导致的糖脂代谢异常有关。因此本研究则基于脂糖代谢指标构建 Nomogram 模型, 分析其对 CPP 患儿 HUA 风险的预测价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本文为病例对照研究。纳入温州市人民医院 2022 年 7 月至 2023 年 6 月收治的 CPP 并 HUA 患儿 100 例作为 HUA 组。等比例选取同期收治的单纯 CPP 患儿及健康体检儿童各 100 例为 CPP 组、空白组。HUA 组纳入标准: (1) 符合《中枢性性早熟诊断与治疗共识 (2015)》^[5] 中 CPP 诊断标准; (2) 符合《痛风及高尿酸血症基层诊疗指南 (2019 年)》^[6] 中 HUA 诊断标准; (3) 发病年龄女童 ≤ 8 岁, 男童 ≤ 9 岁; (4) 认知、沟通良好。CPP 组: (1) 符合 CPP 诊断标准; (2) 发病年龄女童 ≤ 8 岁, 男童 ≤ 9 岁; (3) 认知、沟通良好。空白组: (1) 同期体检的健康儿童; (2) 年龄 7 ~ 10 岁; (3) 认知、沟通良好。排除标准: (1) 假性性早熟, 如肾上腺疾病、McCune-Albright 综合征、性腺肿瘤等; (2) 部分性性早熟, 如单纯性阴毛早现、单纯乳房早发育等; (3) 中枢神经系统器质性改变; (4) 患内分泌遗传性疾病; (5) 患痛风性关节炎、尿路

基金项目: 温州市科研项目 (Y20220279)

作者单位: 325000 浙江省温州, 温州市人民医院

通信作者: 吴安乐, Email: changxiaofang153@163.com

梗阻、肾炎等影响本次观察指标的疾病。本研究经温州市人民医院伦理委员会审批，所有研究对象均法定代理人同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法 于就诊或体检当日上午 8:00—10:00 采集肘静脉血 6ml,以 3500r/min 离心,分离血清,−80℃ 备用。采用美国贝克曼库尔特 LX20 全自动生化分析仪与配套试剂测定血尿酸 (serum uric acid, SUA)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 水平。采用免疫层析法 (武汉明德生物科技股份有限公司) 测定糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c), 放射免疫法 (上海通蔚生物科技有限公司) 测定空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS), 通过稳态模型计算胰岛素抵抗指数 (insulin resistance index, HOMA-IR) 与胰岛素β细胞功能指数 (homa islet beta cell function index, HOMA-β), $HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5$, $HOMA-β = 20 \times FINS / (FPG - 3.5)$ 。用化学发光法 (郑州安图绿科生物工程有限公司) 测定 C 肽 (fasting C-peptide, FC-P)。

1.3 统计方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析, 计量资料以均数±标准差表示, 采用单因素方差分析和 *t* 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。利用多因素 Logistic 回归模型分析脂糖代谢参数与 CPP 患儿 HUA 发生的风险关系, 基于回归分析结果构建 Nomogram 模型, 通过受试者工作特征 (receiver operating charac-

teristic, ROC) 曲线与 Hosmer-Lemeshow 检验对模型进行内部验证。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组一般资料比较 3组性别、年龄差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$); HUA 组、CPP 组体质量指数高于空白组, 且 HUA 组高于 CPP 组 ($P < 0.05$); HUA 组 SUA 水平高于 CPP 组、空白组 (均 $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 3组糖代谢参数比较 HUA 组、CPP 组 FINS、HOMA-IR、HOMA-β 高于空白组, 且 HUA 组高于 CPP 组 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

2.3 3组脂代谢参数比较 HUA 组、CPP 组 TG、LDL-C 高于空白组, 且 HUA 组高于 CPP 组 ($P < 0.05$); HUA 组 TC 高于 CPP 组与空白组 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

2.4 脂糖代谢指标与 CPP 患儿 HUA 发生的相关性 将 HUA 组与 CPP 组之间差异显著的脂糖代谢参数纳入多因素 Logistic 回归模型, 以 CPP 患儿是否发生 HUA 为因变量 Y (未发生=0, 发生=1)。结果提示, FINS、HOMA-IR、HOMA-β、TG、LDL-C 增高均是 CPP 患儿 HUA 发生的危险因素 (均 $P < 0.05$), 见表 4。

2.5 模型构建与验证 依据多因素 Logistic 回归分析结果构建 Nomogram 模型 (图 1)。校准曲线 (图 2) 示预测曲线与标准曲线拟合良好, 决策曲线 (图 3) 示临床应用性良好。ROC 曲线 (图 4) 示模型预测 CPP 患儿 HUA 发生风险的曲线下面积为 0.961 ($P < 0.05$, $95\%CI=0.939 \sim 0.984$), 敏感度 92.00%, 特

表 1 3组一般资料比较 (n=100)

组别	性别(男/女,例)	年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	病程(个月)	SUA(μmol/L)
HUA 组	25/75	8.0±1.0	17.86±1.34 ^{ab}	6.02±1.34	455.36±30.34 ^{ab}
CPP 组	22/78	8.0±1.3	17.03±1.40 ^a	5.91±1.78	291.74±57.42
空白组	29/71	8.2±1.0	16.54±1.58	—	283.46±43.49
<i>F</i> (χ^2) [<i>t</i>] 值	(1.30)	1.71	21.36	[0.49]	461.53
<i>P</i> 值	> 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

注: 与空白组比较, a $P < 0.05$; 与 CPP 组比较, b $P < 0.05$ 。SUA 为血尿酸

表 2 3组糖代谢参数比较 (n=100)

组别	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)	FINS(U/L)	HOMA-IR	HOMA-β	FC-P(pmol/mL)
HUA 组	5.02±0.58	5.01±0.74	10.41±2.64 ^{ab}	2.32±0.34 ^{ab}	136.97±21.41 ^{ab}	1.20±0.54
CPP 组	4.91±0.46	4.96±0.85	7.69±2.12 ^a	1.68±0.31 ^a	109.08±25.85 ^a	1.14±0.53
空白组	4.88±0.42	4.87±0.60	5.01±1.20	1.09±0.29	72.61±21.45	1.12±0.61
<i>F</i> 值	2.25	0.93	169.49	383.81	108.25	0.55
<i>P</i> 值	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05

注: 与空白组比较, a $P < 0.05$; 与 CPP 组比较, b $P < 0.05$ 。FBG 为空腹血糖, HbA1c 为糖化血红蛋白, FINS 为空腹胰岛素, HOMA-IR 为胰岛素抵抗指数, HOMA-β 为胰岛素β细胞功能指数, FC-P 为 C 肽

异度 87.00%。Hosmer-Lemeshow 检验提示拟合度好($\chi^2=1.46, P > 0.05$)。

3 讨论

CPP 患儿性腺轴激素分泌增加,可加速骨骺融合,致骨龄增长率超出身高增长率^[7-9]。GnRHa 是治疗 CPP 的常用药物,具有耐降解酶能力强、亲和力高、半衰期长等优势,能对性腺发育进行抑制,使骨骺融合时间延缓^[10]。但 GnRHa 存在副作用,可能影响糖脂代谢。糖脂代谢异常是动脉粥样硬化的影响因素,会增加成年后心血管疾病发生风险^[11]。此外,临床实际诊疗过程中发现部分 CPP 患儿出现尿酸增高现象,引起 HUA。HUA 危险性较大,可导致急

性关节炎反复发作、关节畸形等,易致肾脏受累,增加尿酸肾结石、慢性间质性肾炎发病风险^[12]。临床需尽早对 CPP 患儿 HUA 的发生风险进行预测,及时采取防治措施。

本研究发现 CPP 合并 HUA 患儿的体质量指数、SUA 水平较高。闫超等^[13]认为体质量指数与 HUA 有关,超重与肥胖者的 HUA 风险更高,随着体质量指数增高,HUA 风险随之增高。本次结论与其相符, CPP 合并 HUA 患儿可能因日常饮食欠规律,多食油厚、肥腻食物,增加嘌呤摄入量,故尿酸产生增加, SUA 水平更高。本研究示与空白组相比, HUA 组、CPP 组 FINS、HOMA-IR、HOMA- β 、TG、LDL-C 更高,即 CPP 患儿存在不同程度脂糖代谢紊乱。患儿

表 3 3 组脂代谢参数比较

组别	mmol/L			
	TG	TC	HDL-C	LDL-C
HUA 组	1.40±0.16 ^{ab}	4.59±0.84 ^{ab}	1.32±0.28	3.12±0.27 ^{ab}
CPP 组	1.17±0.10 ^a	4.31±0.72	1.36±0.24	2.85±0.23 ^a
空白组	1.04±0.15	4.20±0.69	1.30±0.19	2.37±0.30
F 值	171.60	7.14	1.63	200.60
P 值	< 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

注:与空白组比较,a $P < 0.05$;与 CPP 组比较,b $P < 0.05$ 。TG 为三酰甘油、TC 为总胆固醇,HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇,LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇

表 4 脂糖代谢与 CPP 患儿 HUA 发生的风险关系

指标	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
FINS	1.587	0.451	12.38	< 0.05	4.889	2.020 ~ 11.834
HOMA-IR	1.324	0.306	18.72	< 0.05	3.758	2.063 ~ 6.847
HOMA- β	0.913	0.257	12.62	< 0.05	2.492	1.506 ~ 4.124
TG	0.824	0.310	7.06	< 0.05	2.280	1.242 ~ 4.185
TC	0.769	0.451	2.90	> 0.05	2.158	0.891 ~ 5.222
LDL-C	1.098	0.411	7.13	< 0.05	2.998	1.340 ~ 6.710

注:FINS 为空腹胰岛素,HOMA-IR 为胰岛素抵抗指数,HOMA- β 为胰岛素 β 细胞功能指数,TG 为三酰甘油,TC 为总胆固醇,LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇

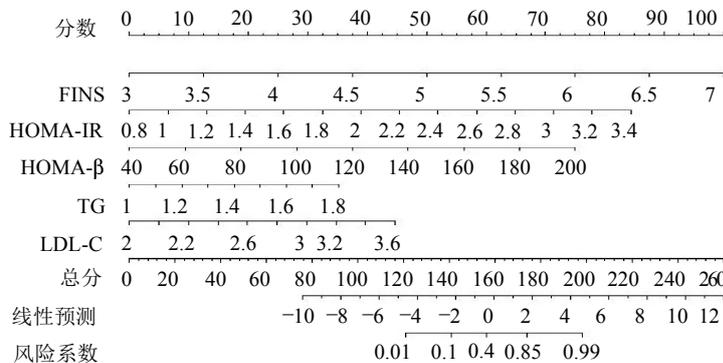


图 1 模型列线图

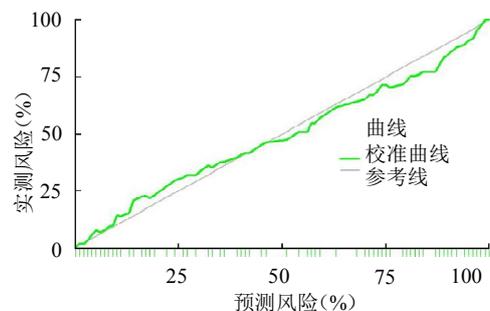


图 2 模型校准曲线

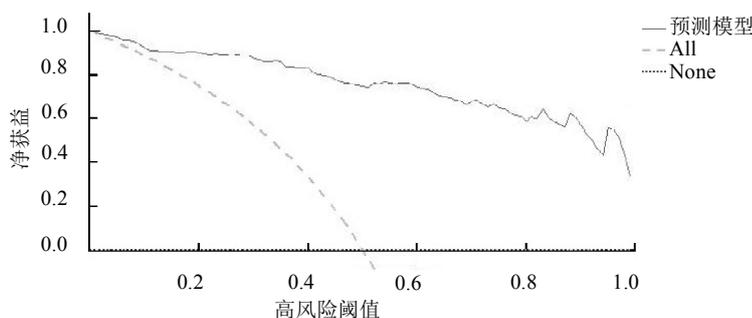


图 3 模型决策曲线

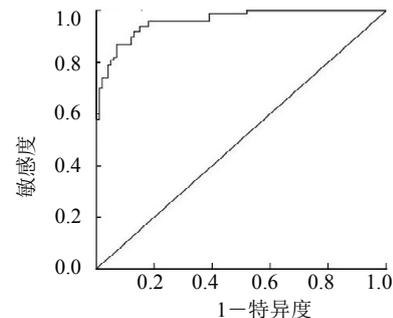


图 4 模型预测 CPP 患儿 HUA 风险的 ROC 曲线

糖脂代谢异常可抑制肝脏合成性激素结合球蛋白的合成,使性激素生物利用度增加,并促进硫酸脱氢表雄酮合成,从而为合成雌激素提供底物,使性早熟发展加剧^[14]。本研究示 HUA 组 FINS、HOMA-IR、HOMA- β 、TG、LDL-C 在 3 组中最高,上述参数为 CPP 患儿 HUA 发生的独立危险因素。HUA 主要特征为 SUA 增高,SUA 可在胰岛组织、血管内壁沉淀,致氧化应激,从而致胰岛细胞损害。SUA 增高引起的氧化应激致胰岛素基因表达下调,促进胰岛细胞氧化受损,影响内分泌功能,致糖脂代谢异常^[15]。

本研究基于 FINS、HOMA-IR、HOMA- β 、TG、LDL-C 构建 CPP 患儿 HUA 发生的 Nomogram 风险预测模型,经校准曲线、决策曲线示模型可靠,ROC 曲线示模型对 HUA 发生风险的预测效能良好。因此,针对 CPP 患儿需密切监测糖脂代谢情况,通过相关参数及时筛查高危病例,预测 HUA 风险,尽早防治。本研究不足如下:(1)采用病例对照研究,纳入研究对象时可能存在选择偏倚;(2)研究处于初步探索阶段,仅阐述了 GnRHa 对患儿糖脂代谢的影响,关于糖脂代谢异常的具体机制未进一步明确。

综上所述, CPP 合并 HUA 患儿存在明显的 FINS、HOMA-IR、HOMA- β 、TG、LDL-C 改变,基于上述参数构建 Nomogram 模型对 CPP 患儿 HUA 风险的预测效能良好。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 吴安乐:实验操作、论文撰写;金培培:数据整理、统计学分析;张宇,潘秋飞:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] MACHADO C A P, VICTORINO K A C, RIBEIRO M L, et al. Insights from the genetic characterization of central precocious puberty

- associated with multiple anomalies[J]. Hum Reprod, 2021, 36(2):506-518.
- [2] HERAS V, CASTELLANO JM, FERNANDOIS D, et al. Central ceramide signaling mediates obesity-induced precocious puberty[J]. Cell Metab, 2020, 32(6): 951-966.
- [3] 周静茹,杨芳,刘彦君,等.中枢性性早熟儿童心理社会状态的范围综述[J].中国性科学,2023,32(4):143-147.
- [4] VURALLID, OZON Z A, GONC E N, et al. Long-term effects of GnRH agonist treatment on body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty[J]. J Pediatr Endocr Met, 2020, 33(1): 99-105.
- [5] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015)[J].中华儿科杂志,2015,53(6):412-418.
- [6] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.痛风及高尿酸血症基层诊疗指南(2019年)[J].中华全科医师杂志,2020,19(4):293-303.
- [7] 倪娜,苏恒,孔祥阳.浅谈中枢性性早熟的发病机制[J].中国生物化学与分子生物学报,2021,37(6):727-732.
- [8] 钱莹.肥胖合并性早熟女童糖脂代谢指标与性激素水平分析[J].中国妇幼保健,2020,35(12):2250-2252.
- [9] 余月,刘德云,杨璐琦,等.特发性中枢性性早熟女童糖脂代谢指标、维生素 D 和性激素水平分析[J].实用医学杂志,2020,36(22): 3079-3083.
- [10] VURALLI D, GONC E N, OZON Z A, et al. Which parameters predict the beneficial effect of GnRHa treatment on height in girls with central precocious puberty[J]. Clin Endocrinol, 2021, 94(5): 804-810.
- [11] 李楠,张爽,刘慧坤,等.儿童早期不同阶段生长速度对 6 岁时糖脂代谢的影响[J].中国儿童保健杂志,2021,29(7):705-709.
- [12] 叶佩玉,赵小元,闫银坤,等.儿童高尿酸血症与心血管代谢异常发生风险[J].中华流行病学杂志,2021,42(3):433-439.
- [13] 闫超,杜红珍,颜伟,等.不同性别体重指数对高尿酸血症影响的纵向数据分析[J].现代预防医学,2019,46(10):1733-1736,1740.
- [14] 金薇,文革生,吴蔚,等.小于胎龄中枢性性早熟女童临床特征及糖脂代谢的回顾性研究[J].中国妇幼保健研究,2023,34(4):80-84.
- [15] 符榕,张明英,边乐,等.肥胖儿童血尿酸水平与胰岛素抵抗相关性研究[J].中国实验诊断学,2021,25(7):971-974.

收稿日期:2024-02-28

(本文编辑:吴迪汉)