

DOI:10.13350/j.cjpb.251009

• 论著 •

# 基于肠道微生态特征预测初诊肾病综合征患儿糖皮质激素相关代谢副作用的发生风险

张慧, 于艳辉\*

(连云港市第一人民医院, 南京医科大学康达学院第一附属医院, 徐州医科大学附属连云港医院, 江苏连云港 222000)

**【摘要】 目的** 探究初诊原发性肾病综合征(Primary nephrotic syndrome, PNS)患儿在激素治疗前的肠道菌群特征, 构建并验证 PNS 患儿使用激素后发生糖皮质激素相关代谢副作用(Glucocorticoid-related metabolic side effects, GC-MSE)的风险预测模型。**方法** 研究对象为2019年3月至2024年3月在本院儿科诊治的初诊 PNS 患儿。收集患儿激素治疗前粪便样本, 进行肠道菌群检测, 并分析其肠道微生态特征。根据治疗6个月随访期间 PNS 患儿是否发生 GC-MSE 将其分为 GC-MSE 组和 Non-MSE 组; 采用 LASSO 回归及 logistic 回归分析探究 PNS 患儿发生 GC-MSE 的危险因素; 采用 R 4.2.6 语言“rms”包构建风险预测列线图模型, 采用 Bootstrap 法(重复抽样 1 000 次)进行内部验证, 通过绘制决策曲线、校准曲线、ROC 曲线评估模型的预测效能。**结果** 共纳入 120 例初诊 PNS 患儿, 其中 32 例(26.66%)在6个月随访期间出现 GC-MSE(GC-MSE 组), 88 例(73.34%)未出现 GC-MSE(Non-MSE 组)。肠道菌群特征分析显示, GC-MSE 组患儿的 Shannon 和 Chao1 指数低于 Non-MSE 组, GC-MSE 组 PNS 患儿的普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)、阿克曼菌属(*Akkermansia*)及拟杆菌属(*Bacteroides*)的相对丰度低于 Non-MSE 组, GC-MSE 组患儿的肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)、瘤胃球菌(*Ruminococcus gnavus*, *R\_gnavus*)和埃希菌-志贺氏菌(*Escherichia-Shigella*)的相对丰度高于 Non-MSE 组。Logistic 回归分析显示, 激素累积剂量(*Hormone\_Cumulative\_Dose*)、*Ruminococcus gnavus*、*Escherichia-Shigella*、*Faecalibacterium prausnitzii*、Shannon、Chao1 及体重指数(body mass index, BMI)是初诊 PNS 患儿使用激素后发生 GC-MSE 的影响因素( $P < 0.05$ ); 基于以上 7 个危险因素构建了初诊 PNS 患儿使用激素后发生 GC-MSE 的风险预测列线图模型, 模型的受试者工作曲线下面积(Area under curve, AUC)为 0.803[95%CI(0.703, 0.902)]; 模型的校准曲线和理想曲线具有较好的重合度; 决策曲线提示模型预测效能较好的概率阈值为 0.281~0.826。

**结论** 初诊 PNS 患儿 GC-MSE 组的肠道菌群特征是 *Enterobacteriaceae*、*Ruminococcus gnavus* 和 *Escherichia-Shigella* 的相对丰度增加, 而 Non-MSE 组的特征是 *Faecalibacterium prausnitzii*、*Akkermansia muciniphila* 及 *Bacteroides* 的相对丰度增加。初诊 PNS 患儿使用激素后发生 GC-MSE 的影响因素有 *Hormone\_Cumulative\_Dose*、*Ruminococcus gnavus*、*Escherichia-Shigella*、*Faecalibacterium prausnitzii*、Shannon 指数、Chao1 指数及 BMI 等, 其中 *Hormone\_Cumulative\_Dose* 是最重要的危险因素, 构建的初诊 PNS 患儿使用激素后发生 GC-MSE 的风险预测列线图模型的预测性能较好。

**【关键词】** 儿童原发性肾病综合征; 肠道菌群特征; 糖皮质激素; 代谢副作用; 列线图模型

**【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5234(2025)10-1290-07

[Journal of Pathogen Biology. 2025 Oct.; 20(10):1290-1296.]

## Prediction of the risk of glucocorticoid-related metabolic side effects in children with newly diagnosed nephrotic syndrome based on intestinal microecological characteristics

ZHANG Hui, YU Yanhui (Lianyungang First People's Hospital, Nanjing Medical University Kangda College First Affiliated Hospital, Xuzhou Medical University Affiliated Lianyungang Hospital, Lianyungang 222000, Jiangsu, China)\*

**【Abstract】 Objective** To investigate the characteristics of intestinal flora in children with newly diagnosed primary nephrotic syndrome (PNS) before hormone treatment, and to construct and validate a risk prediction model for glucocorticoid-related metabolic side effects (GC-MSE) in children with PNS after hormone use. **Methods** The study subjects were children with newly diagnosed PNS who were treated in the pediatric department of our hospital from March 2019 to March 2024. Fecal samples of the children were collected before hormone treatment for intestinal flora detection, and their intestinal microecological characteristics were analyzed. According to whether GC-MSE occurred in the children with PNS during the 6-month follow-up period, they were divided into GC-MSE group and Non-MSE group. LASSO

\* **【通信作者】** 于艳辉, E-mail: yuyanhu52582@163.com

**【作者简介】** 张慧(1986-), 女, 山东济宁人, 硕士, 主治医师, 主要从事小儿肾脏风湿免疫相关工作。E-mail: 18961327811@163.com

regression and logistic regression analysis were used to explore the risk factors for GC-MSE in children with PNS. The risk prediction nomogram model was constructed using the "rms" package of R 4.2.6 language, and the Bootstrap method (repeated sampling 1 000 times) was used for internal validation. The prediction efficiency of the model was evaluated by drawing decision curves, calibration curves, and ROC curves. **Results** A total of 120 children with newly diagnosed PNS were included, of whom 32 (26.66%) developed GC-MSE during the 6-month follow-up (GC-MSE group) and 88 (73.34%) did not develop GC-MSE (Non-MSE group). Analysis of intestinal flora characteristics showed that the Shannon and Chao1 indexes of children in the GC-MSE group were lower than those in the Non-MSE group. The relative abundances of *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia*, and *Bacteroides* in children with PNS in the GC-MSE group were lower than those in the Non-MSE group, while the relative abundances of *Enterobacteriaceae*, *Ruminococcus gnavus* (*R\_gnavus*), and *Escherichia-Shigella* in the GC-MSE group were higher than those in the Non-MSE group. Logistic regression analysis showed that hormone cumulative dose (*Hormone\_Cumulative\_Dose*), *Ruminococcus gnavus*, *Escherichia-Shigella*, *Faecalibacterium prausnitzii*, Shannon, Chao1 and body mass index (BMI) were influencing factors for GC-MSE in children with newly diagnosed PNS after using hormones ( $P < 0.05$ ). Based on the above 7 risk factors, a nomogram model for risk prediction of GC-MSE in children with newly diagnosed PNS after using hormones was constructed. The area under the receiver operating curve (AUC) of the model was 0.803 [95%CI (0.703, 0.902)]; the calibration curve of the model and the ideal curve had a good degree of overlap; the decision curve indicated that the probability threshold of the model with good prediction efficiency was 0.281-0.826. **Conclusion** The intestinal flora characteristics of the GC-MSE group of children with newly diagnosed PNS are the increased relative abundance of *Enterobacteriaceae*, *Ruminococcus gnavus* and *Escherichia-Shigella*, while the characteristics of the Non-MSE group are the increased relative abundance of *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* and *Bacteroides*. The influencing factors of GC-MSE in children with newly diagnosed PNS after hormone use include *Hormone\_Cumulative\_Dose*, *Ruminococcus gnavus*, *Escherichia-Shigella*, *Faecalibacterium prausnitzii*, Shannon index, Chao1 index and BMI, among which *Hormone\_Cumulative\_Dose* is the most important risk factor. The constructed risk prediction nomogram model for GC-MSE in children with newly diagnosed PNS after hormone use has good predictive performance.

**【Keywords】** primary nephrotic syndrome in children; characteristics of intestinal flora; glucocorticoids; metabolic side effects; nomogram model

原发性肾病综合征 (Primary nephrotic syndrome, PNS) 是儿童常见的肾小球疾病, 糖皮质激素作为一线治疗方案虽能有效缓解蛋白尿, 但其长期使用导致的代谢副作用 (Glucocorticoid-related metabolic side effects, GC-MSE) 已成为临床关注的重要问题<sup>[1]</sup>。GC-MSE 表现为向心性肥胖、糖脂代谢紊乱及高血压等, 发生率高达 20%~50%<sup>[2]</sup>, 严重影响患儿生长发育及治疗依从性。目前 GC-MSE 的预测主要依赖传统临床指标 (如腰围、激素累积剂量等), 但缺乏早期生物标志物及精准预测工具<sup>[3]</sup>。近年来, 肠道菌群作为“第二基因组”在代谢性疾病中的作用逐渐被揭示, 其与宿主免疫调节、能量代谢的相互作用可能为 GC-MSE 的机制研究提供新方向<sup>[4]</sup>。

肠道菌群失调已被证实与肥胖、胰岛素抵抗等代谢综合征密切相关<sup>[5]</sup>。研究表明, 普拉梭菌 (*Faecalibacterium*) 等产短链脂肪酸菌属的减少可破坏屏障功能, 促进系统性炎症和代谢紊乱<sup>[6]</sup>, 而阿克曼菌 (*Akkermansia*) 则通过调节黏液层厚度改善糖脂代谢<sup>[7]</sup>。糖皮质激素可通过改变肠道菌群组成影响宿主代谢, 如促进肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae*) 等促炎菌属增殖, 进一步加剧代谢异常<sup>[8]</sup>。目前关于 PNS 患

儿肠道菌群特征与 GC-MSE 关联的研究仍属空白, 更缺乏基于肠道微生态的生物标志物预测模型。

本研究聚焦初诊 PNS 患儿激素治疗前的肠道菌群特征, 通过前瞻性队列研究设计, 结合 16S rRNA 测序技术与机器学习算法, 探究初诊 PNS 患儿使用激素后发生 GC-MSE 的影响因素, 建立基于肠道微生态的初诊 PNS 患儿使用激素后发生 GC-MSE 风险预测列线图模型, 为临床早期干预提供理论依据。

## 对象与方法

### 1 研究对象

本研究依据严格的纳入与排除标准, 选取 2019 年 3 月至 2024 年 3 月期间本院儿科收治的初诊 PNS 患儿作为研究对象, 所有病例均符合《儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南 (2016)》<sup>[9]</sup> 诊断标准。根据糖皮质激素治疗 6 个月随访期间是否发生 GC-MSE, 将患儿分为 GC-MSE 组和 Non-MSE 组, 其中 GC-MSE 的诊断参照《儿童代谢综合征临床防治指南 (2025)》<sup>[10]</sup> 标准。本研究方案经我院伦理委员会审核批准, 所有研究程序均符合伦理规范。

纳入标准: 年龄 2~14 岁; 初次确诊为 PNS; 尚未

接受糖皮质激素治疗;监护人签署知情同意,能完成随访。排除标准:合并其他系统性疾病;近3个月使用抗生素/益生菌;消化系统器质性疾病;无法获取粪便样本或拒绝随访者。

2 肠道菌群的分离与鉴定

在糖皮质激素治疗前,采集患者晨起新鲜粪便样本,立即置于-80℃超低温环境中保存。采用DNA提取试剂盒提取样本基因组DNA后,针对细菌16S rRNA基因的V3-V4高变区进行PCR扩增。扩增产物经纯化后,使用Illumina MiSeq高通量测序平台进行双端测序(PE300),以获得肠道菌群的组成和多样性信息。

3 临床资料收集

在糖皮质激素治疗前,收集两组患者相关临床资料,包括年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)、糖皮质激素累积剂量(Hormone Cumulative Dose)、糖皮质激素使用疗程(Hormone Treatment Duration)、未联合免疫抑制剂使用(No Immunosuppressant);血清肌酐(serum creatinine, Scr)、尿酸(uric acid, UA)、香农指数(Shannon index)、Chao1指数(Chao1 index)、瘤胃球菌属(*Ruminococcus gnavus*, *R\_gnavus*)、埃希菌-志贺菌属(*Escherichia-Shigella*, *Escherichia \_ Shigella*)、*Faecalibacterium*、肠球菌属(*Enterococcus*)、*Akkermansia*、拟杆菌属(*Bacteroides*)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、乳杆菌属(*Lactobacillus*)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)等。

4 统计学方法

计量资料采用Mann-Whitney U检验,计数资料采用卡方检验( $\chi^2$ 检验)并以频数(百分比)表示。通过最小绝对收缩和选择算子(Least Absolute Shrinkage and Selection Operator, LASSO)回归筛选变量后,构建多因素Logistic回归模型分析独立危险因素。采用Python(3.8版本)计算各变量的重要性评分,并通过受试者工作特征曲线(Receiver Operating Characteristic curve, ROC曲线)、校准曲线和决策曲线分析评估模型的预测效能。为验证模型稳定性,采用Bootstrap重复抽样法(1 000次)进行内部验证。所有统计分析均使用SPSS 24.0软件和R语言(4.0版本)完成,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患儿临床资料比较分析

共纳入120例PNS患儿,其中男性65例(54.17%),女性55例(45.83%)。结果提示,两组患儿在年龄、BMI、HOMA-IR、Hormone Cumulative Dose、No Immunosuppressant、Shannon、Chao1、*R\_gnavus*、*Escherichia Shigella*、*Faecalibacterium*、*Enterococcus*、*Akkermansia*、*Bacteroides*、IgG等方面比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组患儿临床资料比较结果  
Table 1 Comparison of clinical characteristics between the two groups of children

| 因素                                      | Non-MSE组(N=88)                | GC-MSE组(N=32)                 | Z/ $\chi^2$ | P     |
|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------|-------|
| Age, M(Q1, Q3)                          | 8.00(7.00, 9.00)              | 10.00(9.00, 11.00)            | 4.378       | <0.01 |
| BMI, M(Q1, Q3)                          | 16.07(14.92, 17.05)           | 18.24(17.19, 19.06)           | 6.095       | <0.01 |
| LDL, M(Q1, Q3)                          | 2.41(1.82, 3.00)              | 2.61(1.84, 3.01)              | 0.315       | 0.753 |
| TC, M(Q1, Q3)                           | 4.49(3.84, 5.29)              | 4.81(3.82, 5.38)              | 1.080       | 0.280 |
| TG, M(Q1, Q3)                           | 1.20(0.84, 1.41)              | 1.24(0.76, 1.54)              | 0.653       | 0.514 |
| Fasting Glucose, M(Q1, Q3)              | 4.87(4.42, 5.19)              | 4.72(4.35, 5.35)              | 0.421       | 0.674 |
| Scr, M(Q1, Q3)                          | 44.29(38.45, 51.20)           | 45.53(35.80, 53.49)           | 0.226       | 0.822 |
| HOMA_IR, M(Q1, Q3)                      | 2.00(1.58, 2.15)              | 2.90(2.39, 3.53)              | 5.946       | <0.01 |
| Uric_Acid, M(Q1, Q3)                    | 247.78(211.44, 309.85)        | 251.10(186.90, 290.43)        | 0.522       | 0.602 |
| BP_Systolic, M(Q1, Q3)                  | 105.88(98.70, 110.33)         | 104.76(94.81, 113.58)         | 0.415       | 0.678 |
| BP_Diastolic, M(Q1, Q3)                 | 65.50(59.16, 73.47)           | 65.59(60.13, 72.63)           | 0.166       | 0.868 |
| Hormone Cumulative Dose, M(Q1, Q3)      | 2030.66<br>(1722.21, 2319.94) | 3581.72<br>(3207.09, 3916.03) | 8.290       | <0.01 |
| Hormone Treatment Duration, M(Q1, Q3)   | 11.58(9.55, 13.56)            | 12.28(9.40, 14.22)            | 0.593       | 0.553 |
| Shannon, M(Q1, Q3)                      | 3.61(3.50, 3.69)              | 3.34(3.12, 3.48)              | 6.317       | <0.01 |
| Chao1, M(Q1, Q3)                        | 153.10<br>(144.05, 162.70)    | 136.60<br>(129.50, 142.60)    | 6.314       | <0.01 |
| <i>R_gnavus</i> , M(Q1, Q3)             | 0.02(0.01, 0.03)              | 0.08(0.07, 0.09)              | 8.133       | <0.01 |
| <i>Escherichia_Shigella</i> , M(Q1, Q3) | 0.02(0.01, 0.03)              | 0.09(0.07, 0.09)              | 8.350       | <0.01 |
| <i>Faecalibacterium</i> , M(Q1, Q3)     | 0.09(0.07, 0.10)              | 0.03(0.03, 0.04)              | 8.267       | <0.01 |
| <i>Enterococcus</i> , M(Q1, Q3)         | 0.01(0.01, 0.01)              | 0.07(0.05, 0.08)              | 8.356       | <0.01 |
| <i>Akkermansia</i> , M(Q1, Q3)          | 0.06(0.04, 0.06)              | 0.01(0.00, 0.01)              | 8.356       | <0.01 |
| <i>Bacteroides</i> , M(Q1, Q3)          | 0.05(0.04, 0.06)              | 0.08(0.07, 0.09)              | 6.148       | <0.01 |
| <i>Bifidobacterium</i> , M(Q1, Q3)      | 0.05(0.04, 0.06)              | 0.05(0.04, 0.06)              | 0.665       | 0.506 |
| <i>Lactobacillus</i> , M(Q1, Q3)        | 0.03(0.02, 0.04)              | 0.03(0.02, 0.03)              | 0.089       | 0.929 |
| IgG, M(Q1, Q3)                          | 10.13(8.97, 11.77)            | 7.36(6.77, 8.70)              | 5.561       | <0.01 |
| IgE, M(Q1, Q3)                          | 98.12<br>(60.05, 128.78)      | 116.81<br>(90.63, 130.34)     | 1.786       | 0.074 |
| 男性, n(%)                                | 45 (51.1%)                    | 20 (62.5%)                    | 1.221       | 0.269 |
| No Immunosuppressant, n(%)              | 68 (77.3%)                    | 9 (28.1%)                     | 24.653      | <0.01 |

2 基线肠道菌群组成和多样性

$\alpha$ 多样性方面,与非MSE组相比,GC-MSE组的Shannon和Chao1指数显著降低( $P<0.05$ ),表明治疗前微生物多样性降低(图1)。 $\beta$ 多样性方面,基于Bray-Curtis距离的主坐标分析(PCoA)显示,两组在基线时存在明显分离(PERMANOVA  $P=0.001$ ),表明存在组成差异(图2)。



A Shannon 指数比较结果 B Chao1 指数比较结果  
图 1 两组患儿的 Shannon 及 Chao1 指数比较箱线图  
Fig. 1 Box plot comparison of Shannon and Chao1 indexes between the two groups of children

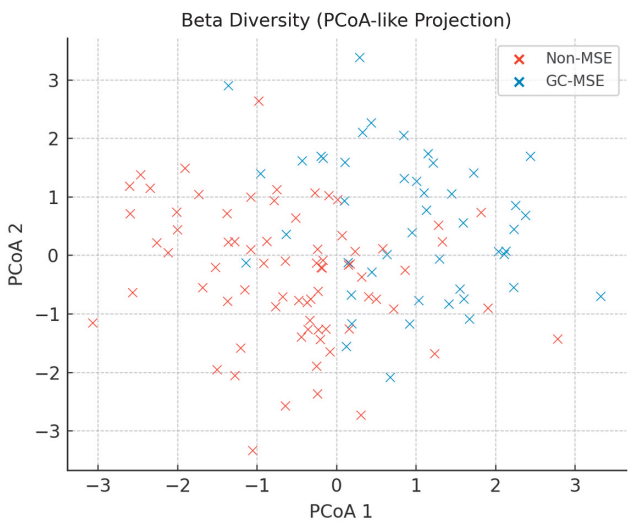


图 2 两组患者儿的 PCoA 分析图  
Fig. 2 Principal Coordinates Analysis (PCoA) plot of the two groups

3 两组患儿肠道菌群差异丰度分类群分析

LEfSe 分析 ( $LDA > 2.0, P < 0.05$ ) 提示, GC-MSE 组的肠道菌群特征是 *Enterobacteriaceae*、*R\_gnavus* 和 *Escherichia-Shigella* 菌群的相对丰度增加, 而 Non-MSE 组的特征是 *Faecalibacterium prausnitzii*、*Akkermansia* 及 *Bacteroides* 的相对丰度增加(图 3)。

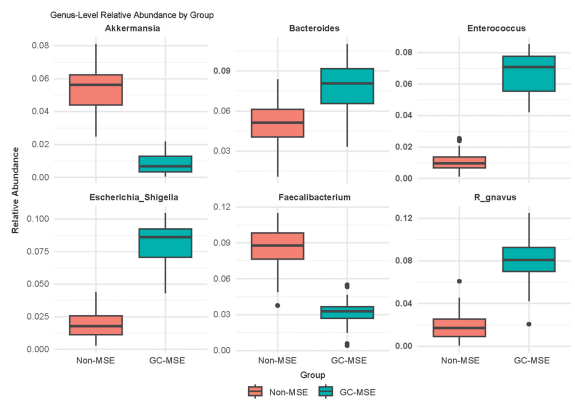
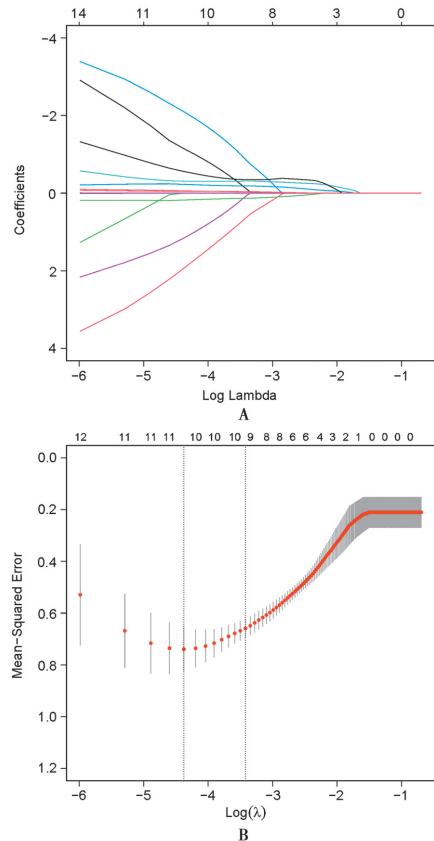


图 3 两组患儿 LEfSe 分析+相对丰度柱状图  
Fig. 3 LEfSe analysis (LDA Effect Size) with relative abundance bar plot for the two groups

4 初诊 PNS 患儿使用激素后发生 GC-MSE 的影响因素筛选

通过 LASSO 回归分初步筛选危险因素, 因变量为初诊 PNS 患儿使用激素后是否发生 GC-MSE, 自变量为两组比较差异具有统计学意义的 14 个因素。结果显示, BMI、Hormone Cumulative Dose、Shannon、Chao1、*R\_gnavus*、*Escherichia-Shigella*、*Faecalibacterium*、*Enterococcus*、*Akkermansia* 等 9 个为潜在影响因素。见图 4。



A 系数路径图 B 验证结果图  
图 4 LASSO 回归的系数路径及验证结果  
Fig. 4 Coefficient path and verification results of LASSO regression

### 5 初诊 PNS 患儿使用激素后发生 GC-MSE 的 logistic 回归分析

因变量为初诊 PNS 患儿使用激素后是否发生 GC-MSE, 自变量为 BMI、Hormone Cumulative Dose、Shannon、Chao1、*R\_gnavus*、*Escherichia Shigella*、*Faecalibacterium*、*Akkermansia* 等 9 个为潜在影响因素。结果显示, BMI、Hormone Cumulative Dose、Shannon、Chao1、*R\_gnavus*、*Escherichia Shigella* 及 *Faecalibacterium* 等是初诊 PNS 患儿使用激素后发生 GC-MSE 的独立影响因素 ( $P<0.05$ ) (表 2)。采用模型的 feature\_importances\_ 功能计算 7 项危险因素相对重要性评分, 得到危险因素重要性排名依次为: Hormone Cumulative Dose、Shannon、Chao1、*R\_gnavus*、*Escherichia Shigella*、*Faecalibacterium* 及 BMI。见图 5。

表 2 初诊 PNS 患儿使用激素后发生 GC-MSE 影响因素的 logistic 回归分析

Table 2 Logistic regression analysis of influencing factors for GC-MSE occurrence after glucocorticoid therapy in newly diagnosed PNS children

| 影响因素                        | $\beta$ | SE    | Z 值   | OR(95%CI)          | P     |
|-----------------------------|---------|-------|-------|--------------------|-------|
| BMI                         | 0.192   | 0.094 | 2.041 | 1.212(1.008~1.458) | 0.041 |
| Hormone_Cumulative_Dose     | 0.001   | 0.000 | 2.052 | 1.001(1.000~1.001) | 0.040 |
| Shannon                     | 0.585   | 0.297 | 1.970 | 1.795(1.003~3.213) | 0.049 |
| Enterococcus                | 0.172   | 0.263 | 0.654 | 1.188(0.709~1.990) | 0.513 |
| Chao1                       | -0.064  | 0.024 | 2.638 | 0.938(0.894~0.984) | 0.008 |
| <i>R_gnavus</i>             | 0.042   | 0.020 | 2.124 | 1.043(1.003~1.085) | 0.034 |
| <i>Bacteroides</i>          | -0.016  | 0.014 | 1.119 | 0.984(0.958~1.012) | 0.263 |
| <i>Escherichia_Shigella</i> | 0.050   | 0.022 | 2.333 | 1.052(1.008~1.097) | 0.020 |
| <i>Faecalibacterium</i>     | -0.220  | 0.108 | 2.045 | 0.802(0.649~0.991) | 0.041 |

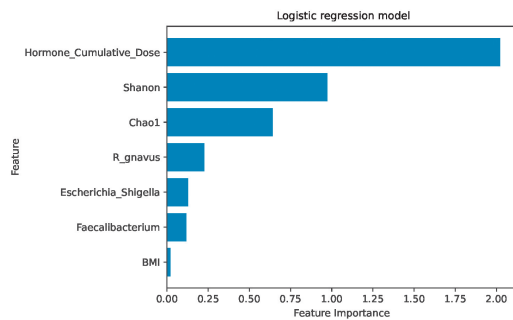


图 5 危险因素重要性排序  
Fig. 5 Importance ranking of risk factors

### 6 列线图模型构建及验证

如图 6 所示, 基于 Hormone Cumulative Dose、Shannon、Chao1、*R\_gnavus*、*Escherichia Shigella*、*Faecalibacterium* 及 BMI 等 7 个影响因素构建初诊 PNS 患儿使用激素后发生 GC-MSE 的列线图模型。如图 7 所示, 列线图模型的曲线下面积 (Area under curve, AUC) 为 0.803 [95% CI (0.703, 0.902)], 提示模型的区分度较好; 如图 8A 所示, 模型的校准曲线和

理想曲线基本重合, 提示模型的校准度较好; 如图 8B 所示, 决策曲线提示当概率阈值为 0.281~0.826 时, 模型具有较好的预测效能。

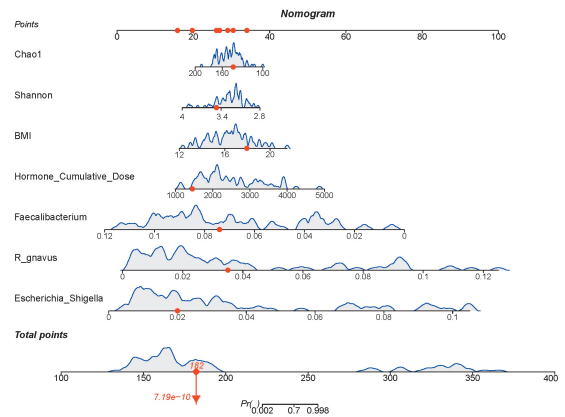


图 6 初诊 PNS 患儿使用激素后发生 GC-MSE 的风险预测列线图模型

Fig. 6 Nomogram model for predicting GC-MSE risk after glucocorticoid therapy in newly diagnosed PNS children

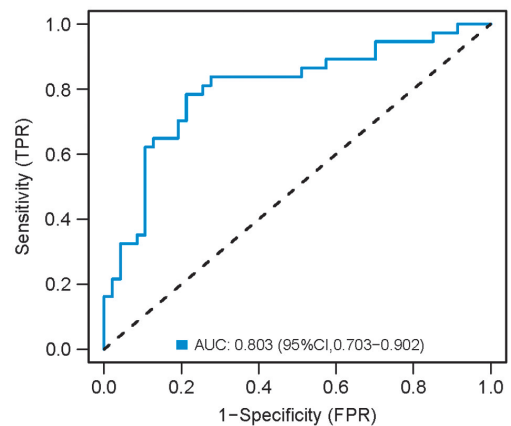
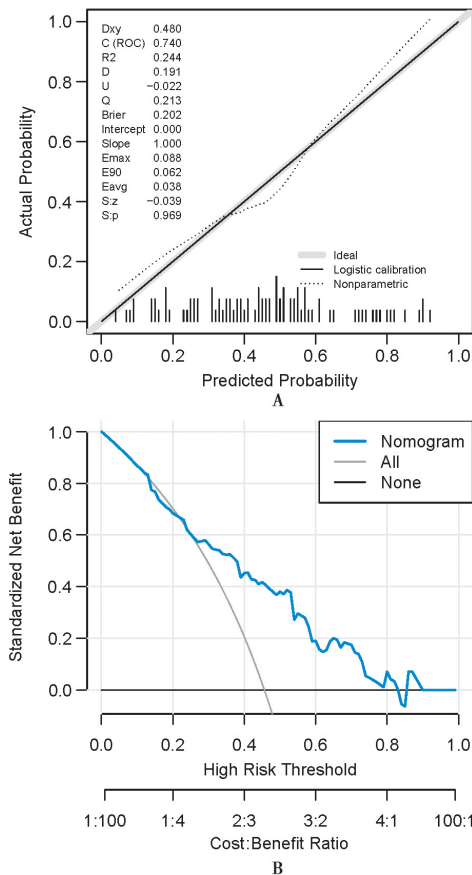


图 7 列线图模型的 AUC 曲线  
Fig. 7 AUC curve of the nomogram model

### 讨论

本次研究结果提示, 初诊 PNS 患儿激素治疗前的肠道菌群特征与 GC-MSE 发生的相关性, 并成功构建了基于肠道微生态和临床指标的风险预测模型。结果显示, 肠道菌群多样性降低 (Shanno 和 Chao1 指数下降)、促炎菌属 (如 *R-gnavus* 和 *Escherichia-Shigella*) 丰度升高、保护性菌属 (如 *Faecalibacterium* 和 *Akkermansia*) 丰度减少, 以及激素累积剂量和 BMI 升高, 是 GC-MSE 发生的独立危险因素。这一发现不仅为 GC-MSE 的早期预测提供了新思路, 也为通过肠道菌群调控干预激素相关代谢并发症提供理论依据。

本研究发现 GC-MSE 组患儿肠道菌群多样性显著降低, 这与代谢综合征患者普遍存在的“微生态失调”特征一致<sup>[11]</sup>。Shannon 指数下降提示菌群结构紊乱可能通过破坏肠屏障功能, 促进内毒素血症和系统



A 校准曲线 B 决策曲线  
图 8 列线图模型的校准曲线和决策曲线  
Fig. 8 Calibration curve and Decision curve analysis of the nomogram model

性炎症,从而加剧糖脂代谢异常<sup>[12]</sup>。GC-MSE 组患儿 *Faecalibacterium* 丰度显著降低,该菌属作为丁酸的主要生产者,可通过激活肠上皮细胞过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) 抑制核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 通路,减轻炎症反应并改善胰岛素敏感性<sup>[13]</sup>。其丰度减少可能导致短链脂肪酸合成不足,削弱对宿主代谢的保护作用,这一机制在动物模型中得到验证<sup>[14]</sup>。同时,GC-MSE 组患儿 *Akkermansia* 丰度降低,该菌属通过增强黏液层厚度、调节肠道免疫平衡及改善胰岛素信号通路发挥代谢保护作用<sup>[15]</sup>。一项针对肥胖儿童的干预研究表明, *Akkermansia* 丰度与胰岛素敏感性呈正相关<sup>[16]</sup>,这与本研究中 GC-MSE 组 HOMA-IR 升高的结果相呼应。相反,促炎菌属如 *R-gnavus* 和 *Escherichia-Shigella* 的富集可能通过脂多糖介导的 Toll 样受体 4 激活,诱发慢性低度炎症状态,促进脂肪组织胰岛素抵抗<sup>[17]</sup>。动物实验证实,移植高丰度肠杆菌科菌群的小鼠可出现空腹血糖升高和脂肪堆积<sup>[18]</sup>,提示这些菌属可能直接参与 GC-MSE 的病理过程。

本研究发现激素累积剂量是 GC-MSE 的最强预

测因子 (OR=1.001,  $P=0.040$ ),这与既往研究提示糖皮质激素的代谢毒性具有剂量依赖性特征相符<sup>[19]</sup>。激素可通过激活脂肪组织 11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶 1 型,促进皮质醇再生,导致内脏脂肪堆积<sup>[20]</sup>。此外,高剂量激素可能通过抑制肠道紧密连接蛋白 (如 occludin 和 ZO-1) 表达,加剧菌群失调与代谢紊乱的恶性循环<sup>[21]</sup>。本研究中 Non-MSE 组 28.1% 的患儿联合使用免疫抑制剂,可能通过减少激素依赖而降低代谢风险,这一发现与 KDIGO 指南推荐激素联合治疗方案以降低累积剂量的策略一致<sup>[22]</sup>。

本研究构建的列线图模型整合了微生物组学指标 (Shannon 指数、特定菌属丰度) 与传统临床参数 (BMI、激素剂量),其 AUC 达 0.803,优于单纯基于临床指标的传统模型 (AUC 通常为 0.65-0.75)。模型在 0.281-0.826 概率阈值内具有良好的净获益率,提示其在高风险患儿分层管理中具有实用价值。例如,对于预测概率 >50% 的患儿,可优先采取以下干预措施: (1) 使用隔日小剂量激素方案; (2) 早期联用钙调磷酸酶抑制剂以减少激素累积剂量; (3) 补充益生元/益生菌 (如含 *Faecalibacterium* 的制剂); (4) 强化生活方式干预。模型中的 Shannon 指数作为可干预的生物标志物,为疗效监测提供了量化指标——荷兰一项随机对照试验显示,通过膳食纤维干预使 Shannon 指数提升 0.5 个单位,可使代谢综合征发生率降低 37%<sup>[23]</sup>。

本研究为较小样本量单中心研究,限制模型普适性;未检测功能基因及代谢物 (如 SCFAs),机制阐释受限;随访期短 (6 个月) 未评估远期影响。未来需多中心验证并整合宏基因组/代谢组学,开展菌群干预 (如 FMT) 验证转化价值。

本研究证实初诊 PNS 患儿治疗前的肠道菌群特征是预测 GC-MSE 的新型生物标志物,构建的列线图模型为个体化风险管理提供了实用工具。通过调控肠道微生态平衡 (如增加保护性菌属丰度) 并优化激素治疗方案,有望降低 GC-MSE 发生风险,改善 PNS 患儿的长期预后。

【参考文献】

[1] 吴海莉,吴秀萍,张敏敏,等. 慢性肾脏病血液透析患者血管钙化、死亡风险和肠道微生物组之间的潜在联系[J]. 中国病原生物学杂志,2024,19(7):795-799.

[2] Horton DB, Xie F, Chen L, et al. Oral glucocorticoids and incident treatment of diabetes mellitus, hypertension, and venous thromboembolism in children[J]. Am J Epidemiol, 2021, 190(3): 403-412.

[3] Noetzelin S, Breville G, Seebach JD, et al. Short-term glucocorticoid-related side effects and adverse reactions: A narrative review and practical approach[J]. Swiss Med Wkly, 2022, 152:w30088.

- [4] Zhou RX, Zhang YW, Cao MM, et al. Linking the relation between gut microbiota and glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. J Bone Miner Metab, 2023, 41(2):145-162.
- [5] Qin Q, Yan S, Yang Y, et al. A metagenome-wide association study of the gut microbiome and metabolic syndrome[J]. Front Microbiol, 2021, 12:682721.
- [6] He X, Zhao S, Li Y. *Faecalibacterium prausnitzii*: A next-generation probiotic in gut disease improvement[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2021, 2021:6666114.
- [7] Niu H, Zhou M, Zogona D, et al. *Akkermansia muciniphila*: A potential candidate for ameliorating metabolic diseases[J]. Front Immunol, 2024, 15:1370658.
- [8] Hu Y, Chen Z, Xu C, et al. Disturbances of the gut microbiota and microbiota-derived metabolites in inflammatory bowel disease[J]. Nutrients, 2022, 14(23):5140.
- [9] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(10):729-734.
- [10] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 儿童代谢综合征临床防治指南(2025)[J]. 中华儿科杂志, 2025, 63(1):6-14.
- [11] Cani PD, Jordan BF. Gut microbiota-mediated inflammation in obesity: A link with gastrointestinal cancer [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(11):671-682.
- [12] Zhang Q, Guan G, Liu J, et al. Gut microbiota dysbiosis and decreased levels of acetic and propionic acid participate in glucocorticoid-induced glycolipid metabolism disorder[J]. mBio, 2024, 15:e02943-23.
- [13] Miquel S, Mart n R, Rossi O, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* and human intestinal health[J]. Curr Opin Microbiol, 2013, 16(3):255-261.
- [14] Overby HB, Ferguson JF. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids facilitate microbiota: Host cross talk and modulate obesity and hypertension[J]. Curr Hypertens Rep, 2021, 23(2):8.
- [15] Mo C, Lou X, Xue J, et al. The influence of *Akkermansia muciniphila* on intestinal barrier function [J]. Gut Pathog, 2024, 16(1):41.
- [16] Zeng Z, Chen M, Liu Y, et al. Role of *Akkermansia muciniphila* in insulin resistance[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2025, 40(1):19-32.
- [17] Jia RB, Gao S, Huang Z, et al. The potential auxiliary effects of *Sargassum fusiform* polysaccharides on sitagliptin in the treatment of diabetes mellitus[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 281(Pt 1):136154.
- [18] Choi BS, Yang-Jensen SK. Obesity is transferable through the gut microbiota[J]. Nat Rev Endocrinol, 2023, 19(12):687.
- [19] Pofi R, Caratti G, Ray DW, et al. Treating the side effects of exogenous glucocorticoids; can we separate the good from the Bad? [J]. Endocr Rev, 2023, 44(6):975-1011.
- [20] Erceg N, Micic M, Forouzan E, et al. The role of cortisol and dehydroepiandrosterone in obesity, pain, and aging[J]. Diseases, 2025, 13(2):42.
- [21] Gao J, Cao B, Zhao R, et al. Critical signaling transduction pathways and intestinal barrier: implications for pathophysiology and therapeutics [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(9):1216.
- [22] Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 guideline for the management of glomerular diseases[J]. Kidney Int, 2021, 100(4):753-779.
- [23] Wu X, Unno T, Kang S, et al. A Korean-style balanced diet has a potential connection with ruminococcaceae enterotype and reduction of metabolic syndrome incidence in Korean Adults[J]. Nutrients, 2021, 13(2):495.
- 【收稿日期】 2025-04-15 【修回日期】 2025-07-10
- ~~~~~
- (上接 1289 页)
- [13] Kawano Y, Edwards M, Huang YM, et al. Microbiota imbalance induced by dietary sugar disrupts immune-mediated protection from metabolic syndrome[J]. Cell, 2022, 185(19):3501-3519.
- [14] Liu YH. Effect of intestinal microbiota imbalance associated with chronic hepatitis B virus infection on the expression of microRNA-192 and GLP-1[J]. Mol Med Rep, 2021, 24(3):662.
- [15] Qiu P, Ishimoto T, Fu LF, et al. The gut microbiota in inflammatory bowel disease [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12(22):733992.
- [16] Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease[J]. Cell Res, 2020, 30(6):492-506.
- [17] Rao JJ, Xie RN, Lin L, et al. Fecal microbiota transplantation ameliorates gut microbiota imbalance and intestinal barrier damage in rats with stress-induced depressive-like behavior[J]. Eur J Neurosci, 2021, 53(11):3598-3611.
- [18] Oliveira ECS, Quaglio AEV, Magro DO, et al. Intestinal microbiota and miRNA in IBD: A narrative review about discoveries and perspectives for the future[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(8):7176.
- [19] Wang M, Fu RJ, Xu DQ, et al. Traditional Chinese Medicine: A promising strategy to regulate the imbalance of bacterial flora, impaired intestinal barrier and immune function attributed to ulcerative colitis through intestinal microecology [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318(Pt A):116879.
- [20] Fernandes C, Miranda MCC, Roque CR, et al. Is there an interplay between environmental factors, microbiota imbalance, and cancer chemotherapy-associated intestinal mucositis? [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2024, 17(8):1020.
- [21] Wu YQ, Jha R, Li A, et al. Probiotics (*Lactobacillus plantarum* HNU082) supplementation relieves ulcerative colitis by affecting intestinal barrier functions, immunity-related gene expression, gut microbiota, and metabolic pathways in mice [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(6):e0165122.
- [22] Ching LC. Cochrane review summary for cancer nursing: low-bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy causing episodes of neutropenia[J]. Cancer Nurs, 2013, 36(6):493.
- 【收稿日期】 2025-05-12 【修回日期】 2025-08-02