

本文引用格式:梁思敏,马康,贾斌.新疆南疆地区维吾尔族抗结核药物性肝损伤预测模型的构建[J].安徽医学,2024,45(5):625-629.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.05.019

新疆南疆地区维吾尔族抗结核药物性肝损伤预测模型的构建

梁思敏 马 康 贾 斌

[摘要] 目的 探讨新疆南疆地区维吾尔族抗结核药物性肝损伤(ADLI)的发生率及危险因素,并构建ADLI发生列线图模型。方法 回顾性分析2020年9月至2022年3月于新疆医科大学第一附属医院集中隔离治疗的300例维吾尔族肺结核患者临床资料,根据是否出现肝损伤分为抗结核药物性肝损伤组($n=41$)和无抗结核药物性肝损伤组($n=259$);通过单因素及多因素logistic回归分析ADLI的影响因素,构建列线图预测模型并验证。结果 41例患者发生ADLI(13.67%)。多因素logistic回归分析结果显示,复治($OR=3.141$, 95%CI: 1.362 ~ 7.793, $P=0.009$)、低蛋白血症($OR=3.454$, 95%CI: 1.345 ~ 8.856, $P=0.012$)、病毒性肝炎($OR=6.681$, 95%CI: 2.520 ~ 17.955, $P<0.001$)、谷丙转氨酶(ALT)水平($OR=1.058$, 95%CI: 1.014 ~ 1.105, $P=0.009$)是ADLI的影响因素;据此构建的列线图预测模型ROC曲线下面积最大(0.853),预测效能最佳。采用Bootstrap重采样($\beta=1\ 000$)进行内部验证,该模型的C指数为0.837(95%CI: 0.779 ~ 0.895),说明该预测模型区分度良好。通过绘制Calibration曲线,观察到模拟曲线与实际曲线拟合度高,该列线图一致性良好。结论 基于复治、低蛋白血症、病毒性肝炎、ALT水平构建的列线图模型对ADLI的预测具有良好的临床应用价值,有助于ADLI的早期发现及危险分层。

[关键词] 抗结核药物性肝损伤;危险因素;列线图模型

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.05.019

肺结核占结核病的80%以上,由结核分枝杆菌感染引起,在我国法定报告甲乙类传染病中发病和病死率排在第2位^[1]。发现治疗不及时严重危害健康,甚至引起呼吸衰竭和死亡^[2]。常规治疗方案是联合利福平、异烟肼、乙胺丁醇及吡嗪酰胺消除体内结核杆菌,遵循早期、联合、适量、规律及全程原则。然而,抗结核药物治疗会影响肝脏代谢及免疫功能,出现恶心、呕吐、黄疸及食欲减退等症状,称为抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ADLI),该病发病率高,是影响患者能否继续治疗的主要因素,严重情况下ADLI甚至可能导致肝衰竭,需要高度关注。目前尚未有研究分析维吾尔族人群中ADLI。本研究旨在分析新疆南疆地区维吾尔族中,结核病患者抗结核治疗时出现ADLI的危险因素并构建预测模型,以期对ADLI进行危险分层,改善结核患者的诊疗决策。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2020年9月至2022年3月于新疆医科大学第一附属医院集中隔离治疗的300例维吾尔族肺结核患者临床资料,根据是否存在ADLI^[3],将患者分为抗结核药物性肝损伤组($n=41$)及

无抗结核药物性肝损伤组($n=259$),两组年龄、性别无显著差异,结果具有可比性。伦理审查批文为K202308-10。与无抗结核药物性肝损伤组相比,抗结核药物性肝损伤组复治、低蛋白血症、既往肝病史、贫血及谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(total bilirubin, DBIL)水平较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①抗结核治疗前肝功能指标正常,治疗过程中定期监测肝功能者;②抗结核治疗过程中未使用其他影响肝功能的药物者;③病历资料完整无缺失者。排除标准:①抗结核治疗过程中使用影响肝功能的药物者;②抗结核治疗前肝功能生化检测指标异常者;③合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病或严重器官功能衰竭者。

1.3 方法

1.3.1 观察指标 通过病案系统调取收集患者的临床资料,包括年龄、性别、初复治情况、营养状况、基础疾病史(基础肝脏疾病、冠心病、高血压、糖尿病)、ALT、AST、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、TBIL、DBIL、血红蛋白(total bilirubin, HB)及白蛋白(albumin,

作者单位:830054 新疆乌鲁木齐 新疆医科大学第一附属医院呼吸科(梁思敏,贾斌)

844700 新疆莎车 莎车县人民医院感染科(马康)

通信作者:贾斌,2450423422@qq.com

表 1 两组患者一般资料比较

指标	Non-ADLI 组(<i>n</i> =259)	ADLI 组(<i>n</i> =41)	<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别(男/女,例)	116/143	20/21	0.412	0.591
年龄(岁)	61.51 ± 9.84	63.58 ± 10.32	0.371	0.142
复治[例(%)]	120 (46.33)	30 (73.17)	17.42	0.008
营养不良[例(%)]	43 (16.6)	9 (21.95)	0.817	0.314
低蛋白血症[例(%)]	41 (15.83)	22 (53.66)	14.37	<0.001
既往肝病史[例(%)]	37 (14.29)	23 (56.10)	5.43	0.006
贫血[例(%)]	37 (14.29)	11 (26.83)	3.61	0.044
高血压[例(%)]	79 (30.50)	8 (19.51)	0.642	0.210
糖尿病[例(%)]	30 (11.58)	7 (17.07)	0.491	0.318
冠心病[例(%)]	125 (48.26)	16 (39.02)	0.316	0.347
ALT	12.62 (9.38, 17.92)	18.18 (14.41, 27.37)	2.914	<0.001
AST	18.66 (15.25, 23.34)	21.61 (17.88, 28.60)	2.956	<0.001
ALP	90.70 (76.95, 100.90)	95.60 (83.00, 103.60)	0.273	0.197
TBIL	6.00 (4.35, 8.15)	6.90 (5.10, 9.16)	0.946	0.061
DBIL	2.50 (1.90, 3.15)	3.20 (2.12, 4.01)	2.173	0.024

注:ALT 为谷丙转氨酶,AST 为谷草转氨酶,ALP 为碱性磷酸酶,TBIL 为总胆红素,DBIL 为直接胆红素。

ALB)水平。

1.3.2 ADLI 诊断方法 诊断药物性肝损伤的标准:①服用诱发肝损伤的抗结核药物,肝损伤发生在抗结核药物使用的 5 天~2 个月。再次用药后出现肝功能损伤。②停药后患者的异常肝脏功能迅速恢复;排除因他病因(或疾病)所引起的肝损伤。再次用药后出现肝功能损伤^[4]。ADLI 程度的判定标准:AST、ALT 超过正常值 2~5 倍或 TBIL 低于正常值 2 倍代表轻度肝损伤;单项转氨酶水平超过正常值 5~10 倍或 ALT 低于正常值 5 倍,且 TBIL 为正常值 2~5 倍代表中度肝损伤;ALT 超过正常值 5 倍或 TBIL 超过正常值 5 倍,且发生严重消化道反应则表示重度肝损伤^[5]。

1.4 统计学方法 采用 R3.4.3(<http://www.Rproject.org>;软件包:glmnet,pROC,rms,dca.R)行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;偏态分布计量资料用 *M*(*P*₂₅,*P*₇₅)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素及多因素 logistic 回归分析维吾尔族肺结核患者 ADLI 的显著影响因素,构建列线图预测模型。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线,计算 ROC 曲线下面积(area under the curve,AUC)、通过 TRIPOD 报告规范建议的 Bootstrap 重采样方法($\beta=1\ 000$)对模型进行内部验证。绘制校准曲线评价模型的校准度。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ADLI 的单因素 logistic 回归分析 以患者的基

线临床特征为自变量,ADLI 为因变量,行单因素逻辑回归分析赋值情况见表 2。结果显示,治疗情况、低蛋白血症、基础肝脏疾病史、贫血、基线 ALT 水平、基线 AST 水平、基线 DBIL 水平是抗结核药物性肝损伤的影响因素(*P*<0.05)。见表 3。

表 2 结核病患者抗结核药物性肝损伤的影响因素与赋值情况

因素	赋值
性别	男=1,女=0
年龄	连续变量
复治	复治=1,初治=0
营养不良	营养不良=1,无营养不良=0
低蛋白血症	低蛋白血症=1,无低蛋白血症=0
既往肝病史	既往肝病史=1,无既往肝病史=0
贫血	贫血=1,无贫血=0
高血压	高血压=1,无高血压=0
糖尿病	糖尿病=1,无糖尿病=0
冠心病	冠心病=1,无冠心病=0
ALT	连续变量
AST	连续变量
ALP	连续变量
TBIL	连续变量
DBIL	连续变量

2.2 ADLI 的多因素 logistic 回归分析 以是否存在抗结核药物性肝损伤作为因变量(否=0,是=1),以表 3 单因素分析有统计学差异的指标为自变量,构建多因素 logistic 回归模型。自变量赋值为复治疗(否=0,是=1);低蛋白血症(否=0,是=1);贫血(否=0,是=1),ALT、AST、DBIL 为定量资料。结果显示:复治、低蛋白血症、

表 3 新疆南疆地区维吾尔族肺结核患者抗结核药物性肝损伤的单因素 logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
性别	0.471	0.060	2.031	1.131	0.852~1.345	0.633
年龄	0.246	0.109	3.947	1.040	0.811~1.412	0.112
复治	0.149	0.308	10.931	3.161	1.520~6.579	0.002
营养不良	0.178	0.677	4.618	1.414	0.630~3.178	0.402
低蛋白血症	0.271	0.389	13.037	6.167	3.061~12.382	<0.001
既往肝病史	0.114	1.302	21.804	4.623	1.611~13.275	0.004
贫血	0.280	0.676	14.706	2.201	1.011~4.773	0.044
高血压	0.248	0.034	3.174	1.556	0.247~2.254	0.210
糖尿病	0.307	0.005	1.222	1.572	0.640~3.865	0.324
冠心病	0.261	0.026	4.345	1.696	0.350~1.357	0.273
ALT	0.041	0.158	21.347	1.071	1.041~1.107	<0.001
AST	0.104	1.034	21.433	1.102	1.043~1.168	<0.001
ALP	0.134	0.017	9.016	1.020	0.995~1.047	0.14
TBIL	0.112	0.092	9.810	1.081	0.993~1.168	0.068
DBIL	0.009	0.167	5.151	1.373	1.081~1.756	0.013

注:ALT为谷丙转氨酶,AST为谷草转氨酶,ALP为碱性磷酸酶,TBIL为总胆红素,DBIL为直接胆红素。
病毒性肝炎、基线 ALT 水平是新疆南疆地区维吾尔族肺结核患者发生 ADLI 的显著影响因素。见表 4。

表 4 300 例新疆南疆地区维吾尔族肺结核患者抗结核药物性肝损伤的多因素 logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
复治	1.694	0.510	4.379	3.141	1.362~7.793	0.009
低蛋白血症	1.747	0.537	5.173	3.454	1.345~8.856	0.014
既往肝病史	2.169	1.261	8.394	6.681	2.520~17.955	<0.001
ALT	1.043	0.439	2.731	1.058	1.014~1.105	0.009

注:ALT为谷丙转氨酶,AST为谷草转氨酶,ALP为碱性磷酸酶。
2.3 列线图预测模型构建及验证 基于治疗情况、低蛋白血症、基础肝病史、ALT 水平建立预测模型列线图,根据此图计算每例患者 ADLI 发生的概率,见图 1。状态变量为抗结核药物性肝损伤,检验变量分别为预测模型、治疗情况、低蛋白血症、肝病及 ALT。分别绘制治疗情况、低蛋白血症、基础肝病史、ALT 水平及列线图模型的 ROC 曲线,见图 2、表 5,AUC 分别为 0.634、0.689、0.702、0.721、0.853。采用 Bootstrap 法($\beta=1\ 000$)对列线图进行内部验证,得到 C 指数为 0.837,95% CI:0.779~0.895。绘制校准曲线,观察到模拟曲线与实际曲线拟合度高。见图 3。

3 讨论

结核病传染性强,治疗方案需要多种抗结核药物联合用药。抗结核治疗过程中会出现各种不同类型的药物不良反应,其中最常见、最危险的是 ADLI。研究^[6-8]表明,全球 ADLI 发生率为 2%~28%,亚洲国家发生率显著高于西方。我国 ADLI 发生率为 9.5%~10.6%^[9]。南疆地区是多民族聚居地,其中人口基数最大的少数民族是维吾尔族。流行病学报告显示,维吾

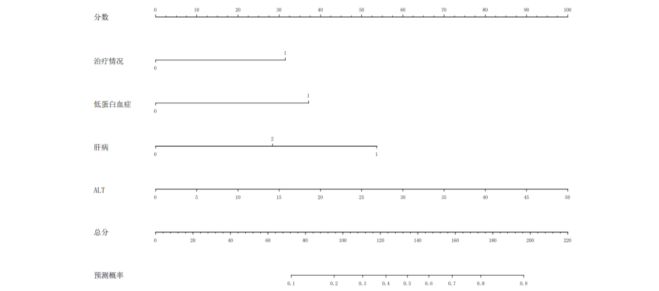


图 1 新疆南疆地区维吾尔族肺结核患者发生 ADLI 的列线图预测模型

尔族结核病发生率显著高于汉族及其他少数民族,其中南疆地区肺结核发生率高出东疆及北疆地区数倍^[10]。本研究共纳入 300 例新疆南疆地区维吾尔族肺结核患者,ADLI 发生率为 13.67%。因此,有必要研究南疆地区 ADIL 的影响因素,并构建相关预测模型,提高 ADIL 预测效能,指导其诊疗决策,改善预后。
本研究发现,在新疆南疆地区维吾尔族肺结核患者中,复治、低蛋白血症、病毒性肝炎、ALT 基线水平是 ADLI 的独立影响因素。本研究发现与初治患者相比,

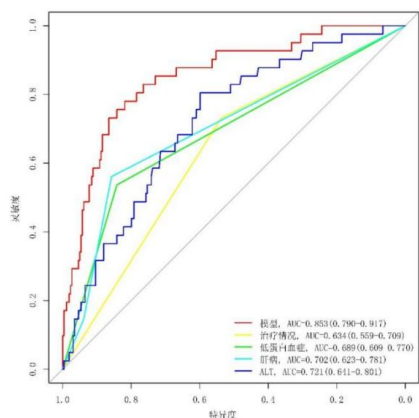


图2 新疆南疆地区维吾尔族肺结核患者发生ADLI的预测模型和各显著影响因素的ROC曲线

表5 预测模型和各显著影响因素的预测价值

检验变量	AUC	95% CI	P值	灵敏度	特异度	正确指数
预测模型	0.853	0.79~0.917	<0.001	0.78	0.819	0.599
治疗情况	0.634	0.55~0.709	<0.001	0.732	0.537	0.269
低蛋白血症	0.689	0.60~0.770	<0.001	0.537	0.842	0.379
基础肝病史	0.702	0.62~0.781	<0.001	0.561	0.857	0.418
ALT	0.721	0.64~0.801	<0.001	0.805	0.598	0.403

注:ALT为谷丙转氨酶,AUC为曲线下面积。

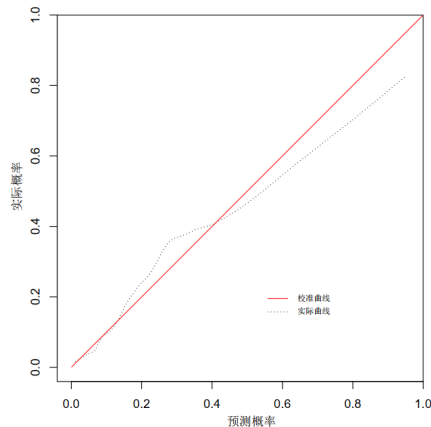


图3 新疆南疆地区维吾尔族肺结核患者发生ADLI预测模型的校准曲线

复治患者ADLI发生风险升高2.1倍。与本研究结果相似,另一项研究分析指出结核病复治($OR=1.93$, $95\%CI:1.43\sim2.60$)是ADLI的危险因素^[11],可能与复治疗程长导致毒性代谢物累积有关。此外,结核病作为消耗性疾病,病程中常伴随低蛋白血症^[12-13],当患者ALB含量降低时,药物与ALB结合下降,毒性物质清除速率变慢,导致ADIL的发生与发展^[14],及时补充ALB有助于毒性代谢物在肝脏的代谢清除,减少ADLI的发生^[15-16]。本研究中ADLI组低蛋白血症发生率高

于non-ADLI组,与上述机制相符。此外,本研究发现既往有肝病史的患者ADLI发生率较高,病毒性肝炎同样被证实是ADLI的高危因素^[20-22]。病毒性肝炎可抑制肝脏免疫细胞的表达,干扰CD4+T、CD8+T细胞的正常免疫功能,引发肝损伤,活动性结核病可以增强肝炎病毒的复制能力^[17-19]。一项大样本队列研究表明抗HBV病毒治疗可有效降低结核病患者ADLI风险^[20]。此外,本研究发现ALT水平与ADLI的发生呈正相关。相似的,Kesenogile等^[21]通过回顾性横断面研究指出ADLI风险随着ALT水平的升高而升高。肺结核患者抗结核治疗期间出现肝功能异常,主要由抗结核药物的肝毒性所致,异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇均有不同程度的肝毒性,联合用药时毒性更大。此外,有研究表明ADLI与药物代谢转运、氧化应激反应、基因多态性和免疫机制等有关^[22-26]。

我国是结核病高负担国家,新疆地区结核病的发病率、病死率均明显高于全国平均水平。ADLI是多因素联合作用的结果,目前缺乏特异性的诊断方案,临床诊治面临巨大困难。本研究结合复治、低蛋白血症、病毒性肝炎、ALT基线水平构建ADLI预测列线图,直观反应ADLI风险,具有个性化、准确性高的优势,有助于ADLI的预防及危险因素的控制。该模型预测ADLI的AUC为0.85,高于单个因素的预测效能,灵敏度为78%,特异度为82%,表明该模型具有良好的鉴别能力。该模型的校准曲线结果表明模型预测和实际之间有很好的 consistency。

本研究存在以下不足。首先,本研究为单中心、回顾性研究,样本量相对较小,仍需行前瞻性、大规模、多中心研究验证该模型的性能,为ADLI的早期防控提供依据,此外,遗传因素是药物肝损伤的另一重要因素,后续将进一步检测特定基因位点,以更好的反应地域和民族特色。

综上,复治、低蛋白血症、病毒性肝炎、ALT基线水平是ADLI的显著影响因素,使用这4个因素绘制的列线图模型能快速、简便计算ADLI发生概率,筛选ADLI高风险人群,采取积极的防治措施,调整抗痨方案。

参考文献

- [1] MELLO F C Q, SILVA D R, DALCOLMO M P. Tuberculosis: where are we?[J]. J Bras Pneumol, 2018,44(2):82.
- [2] BAGCCHI S. WHO's global tuberculosis report 2022[J]. Lancet Microbe, 2023;4(1):e20.
- [3] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会 肺结核诊断标准(WS 288—2017)[J]. 新发传染病电子杂志, 2018,3(1): 65-67.
- [4] BENICHO C, DANAN G, FLAHAULT A. Causality assess-

- ment of adverse reactions to drugs--II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge[J]. *J Clin Epidemiol*, 1993,46(11):1331-6.
- [5] 中华医学会结核病学分会. 抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019,42(5):14.
- [6] RAMAPPA V, AITHAL G P. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2013,3(1):37-49.
- [7] TOSTMANN A, BOEREE J, AARNOUTSE R E, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008,23(2):192-202.
- [8] SONG J H, YOON S Y, PARK T Y, et al. The clinical impact of drug-induced hepatotoxicity on anti-tuberculosis therapy: a case control study[J]. *Respir Res*, 2019,20(1):283.
- [9] MCDONALD G B, FRESTON J W, BOYER J L, et al. Liver complications following treatment of hematologic malignancy with anti-CD22-calicheamicin (Inotuzumab Ozogamicin) [J]. *Hepatology*, 2019,69(2):831-44.
- [10] 地尔木拉提·吐孙, 黄晓燕, 麦维兰江·阿不力米提, 等. 2011—2020年新疆维吾尔自治区喀什地区结核病登记患者流行病学特征分析[J]. *上海预防医学*, 2022,34(11):6.
- [11] 李永红, 李红恩, 雷世鑫, 等. 抗结核药致中国人群药物性肝损伤危险因素 Meta 分析[J]. *中国抗生素杂志*, 2021, 46(6):6.
- [12] COBEÑAS C. J, LOMBARDI L L, PEREYRA P, et al. Hypoalbuminemia: a risk factor in patients with STEC-associated hemolytic uremic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021,36(9):2739-2746.
- [13] PATEL A, REDINGER N, RICHTER A, et al. In vitro and in vivo antitubercular activity of benzothiazinone-loaded human serum albumin nanocarriers designed for inhalation[J]. *J Control Release*, 2020,328:339-349.
- [14] ZHU C H, ZHAO M Z, CHEN G, et al. Baseline HBV load increases the risk of anti-tuberculous drug-induced hepatitis flares in patients with tuberculosis[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2017,37(1):105-109.
- [15] 陆霓虹, 刘洪璐, 陈杨君, 等. 抗结核药物性肝损伤患者感染指标的特征分析[J]. *昆明医科大学学报*, 2021,42(11):57-61.
- [16] DURAN-CuELL M, FLORES-COSTA R, CASULLERAS M, et al. Albumin protects the liver from tumor necrosis factor α -induced immunopathology[J]. *Faseb J*, 2021,35(2):e21365.
- [17] BAUDI I, KAWASHIMA K, ISOGAWA M. HBV-Specific CD8⁺ T-Cell Tolerance in the Liver[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:721975.
- [18] PUBLICOVER J, GAGGAR A, JESPERSEN J M, et al. An OX40/OX40L interaction directs successful immunity to hepatitis B virus[J]. *Sci Transl Med*, 2018,10(433):eaah5766.
- [19] YEW W W, CHANG K C, CHAN D P. Oxidative stress and first-line antituberculosis drug-induced hepatotoxicity[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018,62(8):e02637-17.
- [20] LUI G C Y, WONG N S, WONG R Y K, et al. Antiviral therapy for hepatitis B prevents liver injury in patients with tuberculosis and hepatitis B coinfection[J]. *Clin Infect Dis*, 2020,70(4):660-666.
- [21] KESENOGILE B, GODMAN B, RWEGERERA G M. Alanine transaminase and hemoglobin appear to predict the occurrence of antituberculosis medication hepatotoxicity; findings and implications in Botswana[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2021,19(3):379-391.
- [22] MEITEI H N, PANDEY A, HAOBAM R. Polymorphisms in drug metabolism genes as a risk factor for first-line anti-tuberculosis drug-induced liver injury[J]. *Mol Biol Rep*, 2023,50(3):2893-900.
- [23] ZHANG D, HAO J, HOU R, et al. The role of NAT2 polymorphism and methylation in anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Mongolian tuberculosis patients[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020,45(3):561-569.
- [24] AKHTAR J, SINGH S, VERMA A K, et al. A prospective observational study to evaluate Glutathione S-transferase gene polymorphism and its association with Antitubercular drugs induced liver injury in tertiary hospital[J]. *Indian J Tuberc*, 2022,69(3):341-346.
- [25] CHBILI C, FATHALLAH N, LAADHARI C, et al. Glutathione-S-transferase genetic polymorphism and risk of hepatotoxicity to antitubercular drugs in a North-African population: a case-control study[J]. *Gene*, 2022,809:146019.
- [26] SANTOS E A, GONÇALVES J C S, FLEURY M K, et al. Relationship of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and genetic polymorphisms in CYP2E1 and GST[J]. *Braz J Infect Dis*, 2019,23(6):381-387.

(2023-06-02收稿)
(本文编校:朱岚,张迪)