

抗结核药物肝损伤影响因素分析与预测模型构建



顾征太¹, 刘炜炜¹, 顾凌云², 马陈斌¹

1. 如皋市人民医院感染性疾病科 (江苏如皋 226500)

2. 如皋市人民医院结核门诊 (江苏如皋 226500)

【摘要】目的 分析抗结核药物肝损伤 (ATB-DILI) 影响因素并构建预测模型。**方法** 回顾性收集 2019 年 1 月至 2022 年 10 月在如皋市人民医院接受抗结核病 (TB) 治疗并完成随访的患者临床资料。将 2019 年 1 月至 2019 年 12 月的 TB 患者纳入训练集, 2020 年 1 月至 2022 年 10 月的 TB 患者纳入测试集。在训练集中, 采用多因素 Logistic 回归识别 ATB-DILI 影响因素, 并构建列线图, 使用受试者工作特征 (ROC) 曲线及其曲线下面积 (AUC)、校准曲线、决策曲线分析、临床影响曲线评估模型预测效能, 并在测试集中予以验证。利用 R 软件 DynNom 等软件包将列线图发布至网络平台。**结果** 共纳入 1 396 例 TB 患者, ATB-DILI 发生率为 10.03% (140/1396), 其中训练集 872 例, 测试集 524 例。多因素 Logistic 回归分析结果显示高龄 [OR=1.03, 95%CI (1.01, 1.05)]、患糖尿病 [OR=2.66, 95%CI (1.40, 5.07)]、吸烟史 [OR=1.98, 95%CI (1.09, 3.59)]、患肝脏相关疾病 [OR=2.07, 95%CI (1.05, 4.10)]、高谷草转氨酶 (AST) 水平 [OR=1.03, 95%CI (1.02, 1.05)]、高 γ -谷氨酰转移酶 (GGT) 水平 [OR=1.18, 95%CI (1.07, 1.30)]、高总胆红素 (TBil) 水平 [OR=1.22, 95%CI (1.16, 1.29)] 是 ATB-DILI 发生的独立危险因素, 高白蛋白 (Alb) 水平 [OR=0.87, 95%CI (0.81, 0.93)] 是独立保护因素 ($P < 0.05$)。测试集和训练集的 AUC 分别为 0.86、0.88, 校准曲线均与理想曲线拟合度高, 均展现出明显的净收益特性, 其临床影响收益均较高。**结论** 本研究基于年龄、糖尿病、吸烟、肝脏相关疾病、ALB、AST、GGT、TBil 开发的动态列线图能有效识别高 ATB-DILI 风险患者, 为患者实施更为积极预防策略提供理论和方法。

【关键词】 结核病; 抗结核药物肝损伤; 影响因素; 列线图

【中图分类号】 R52 **【文献标识码】** A

Analysis of influencing factors and predictive model construction of anti-tuberculosis drug-induced liver injury

GU Zhengtai¹, LIU Weiwei¹, GU Lingyun², MA Chenbin¹

1. Department of Infectious Diseases, Rugao People's Hospital, Rugao 226500, Jiangsu Province, China

2. Tuberculosis Clinic, Rugao People's Hospital, Rugao 226500, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Ma Chenbin, Email: mcb321@163.com

【Abstract】Objective To analyze the influencing factors for anti-tuberculosis drug-induced liver injury (ATB-DILI) and construct a prediction model. **Methods** Clinical data were retrospectively collected from patients who received anti-tuberculosis (TB) treatment and completed follow-up from January 2019 to October 2022 at Rugao People's Hospital. Patients from January 2019 and December 2019 were included in the training set, and patients from January 2020

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202503224

基金项目: 南通市卫生健康委员会科研课题项目 (MSZ2023077); 江苏省科技计划面上项目 (BK20231248)

通信作者: 马陈斌, 副主任医师, Email: mcb321@163.com

to October 2022 were included in the testing set. A nomogram was constructed, and its predictive performance was evaluated using the receiver operating characteristic (ROC) curve and its area under the curve (AUC), calibration curve, decision curve analysis, and clinical impact curve and verified in the testing set. Packages such as DynNom were used to publish nomograms to the network and develop dynamic nomograms that predicted ATB-DILI risk. **Results** A total of 1,396 TB patients were included, with an ATB-DILI incidence rate of 10.03% (140/1,396), comprising 872 in the training set and 524 in the testing set. The results of the multivariate Logistic regression analysis revealed that older age [OR=1.03, 95%CI (1.01, 1.05)], diabetes [OR=2.66, 95%CI (1.40, 5.07)], smoking history [OR=1.98, 95%CI (1.09, 3.59)], liver-related diseases [OR=2.07, 95%CI (1.05, 4.10)], high aspartate aminotransferase (AST) levels [OR=1.03, 95%CI (1.02, 1.05)], high gamma-glutamyl transferase (GGT) levels [OR=1.18, 95%CI (1.06, 1.30)], and high total bilirubin (TBil) levels [OR=1.22, 95%CI (1.16, 1.29)] were independent risk factors for ATB-DILI, while high albumin (Alb) levels [OR=0.87, 95%CI (0.81, 0.93)] were an independent protective factor ($P<0.05$). The nomogram for both the training set and testing set showed a high degree of fit with the ideal curve, and both demonstrated significant net benefit characteristics, with an AUC of 0.88、0.86 and high clinical impact gains. **Conclusion** In this study, the dynamic nomogram developed based on age, diabetes, smoking, liver-related diseases, Alb, AST, GGT and TBil can effectively identify patients with high ATB-DILI risk, and provide theories and methods for patients to implement more active prevention strategies.

【Keywords】 Tuberculosis; Anti-tuberculosis drug-induced liver injury; Influencing factors; Nomogram

结核病 (tuberculosis, TB) 是一种由结核分枝杆菌引起的慢性传染病, 主要通过呼吸道、消化道或皮肤伤口传播。2023 年中国 TB 新发病例数约 74.1 万例, 占全球发病数 6.8%, 在 30 个 TB 高负担国家中排第 3 位^[1]。TB 治疗主要遵循早发现、联合用药、剂量适宜、服用规律、全疗程治疗原则。临床上, 异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺联合治疗是 TB 的主要治疗方法^[2]。然而多数药物或其代谢产物会引起肝细胞毒损伤或者肝脏产生过敏反应, 出现抗结核药物肝损伤 (anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATB-DILI) 不良事件, 发生率约 10%^[3-5]。临床中, ATB-DILI 患者以急性肝损伤最常见, 表现出食欲不振、恶心、呕吐、疲劳、肝脏区域不适或疼痛等临床症状以及转氨酶水平升高, 严重时会出现肝衰竭危及生命。ATB-DILI 促进病灶进展以及诱导耐药, 降低 TB 阴转率, 增加诊疗经济和医疗资源负担^[6]。因此亟需分析 ATB-DILI 危险因素并构建临床预测模型, 为提高抗 TB 治疗效果, 降低肝损伤风险和实施更为积极预防措施提供理论依据。列线图基于回归分析, 通过评分累加各影响因素贡献度, 进而将总分转换为预测概率^[7]。动态列线图在列线图基础上引入动态元素, 增强其灵活性和互

动性。目前, 该方法已广泛应用于 TB 患者的预后评估^[8]。本研究旨在探索 TB 患者 ATB-DILI 的危险因素, 并开发动态列线图用于风险预测, 为临床更好地防控 ATB-DILI 及制定个体化的治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2019 年 1 月至 2022 年 10 月在如皋市人民医院接受抗 TB 治疗并完成随访的患者临床资料。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②符合《肺结核诊断标准 (WS288-2017)》制定的 TB 诊断标准; ③完成抗 TB 治疗疗程; ④发生 ATB-DILI 患者均为急性药物性肝损伤。排除标准: ①妊娠期和哺乳期妇女; ②首次抗 TB 前肝功能指标异常; ③抗 TB 治疗失败或中断; ④伴有恶性肿瘤; ⑤合并精神系统疾病; ⑥合并使用其他肝毒性药物。本研究已获如皋市人民医院医学伦理委员会审核批准 (批号: KY202302001)。

1.2 数据收集

通过电子病历系统结构化提取 TB 患者一般资料, 包括年龄、性别、体重指数 (body mass index, BMI)、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒、TB 治疗史、肺外 TB、肝脏相关疾病 (慢

性乙型肝炎、自身免疫性肝炎、非酒精性脂肪性肝病等)。此外收集患者治疗前 24 h 内实验室资料,包括白蛋白(albumin, Alb)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血小板(platelet, PLT)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl transferase, GGT)、胆碱酯酶(cholinesterase, ChE)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、直接胆红素(direct bilirubin, DBil)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)水平。

1.3 ATB-DILI诊断标准

根据《抗结核药所致药物性肝损伤诊治指南》^[9]中制定的 ATB-DILI 诊断标准:排除其他导致肝功能指标结果异常原因或病因,ALT ≥ 3 倍正常值上限(upper limit of normal, ULN)或 TBil ≥ 2 倍 ULN;或 AST、ALP 和 TBil 同时升高,且至少 1 项 ≥ 2 倍 ULN。

1.4 抗结核治疗方法及随访

抗 TB 治疗方案由异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇组成。治疗分为两个阶段:强化期使用异烟肼(0.3 g/d)、利福平(0.45 g/d)、吡嗪酰胺(1.5 g/d)、乙胺丁醇(0.75 g/d)四联用药,1 次/d,共 2 个月。巩固期使用异烟肼(0.3 g/d)、利福平(0.45 g/d)二联用药,1 次/d,共 4 个月。若强化期第 2 个月末痰涂片仍阳性,强化方案延长 1 个月。总疗程为 6 个月。治疗开始 1 周后首次随访,随后 1 个月随访一次。在治疗强化期结束阶段,进行系统性复查。治疗结束后半年内再次评估患者临床表现、生化检查以及胸部影像学检查情况,以确定治疗是否有效。

1.5 保肝治疗

患者开始抗 TB 治疗时,即开始口服葡醛内酯片,0.3 g/次,3 次/d,并持续至治疗结束。若治疗期间出现肝功能损害,将依据患者具体病情,酌情选用甘草酸二铵、谷胱甘肽或 N-乙酰半胱氨酸等药物进行护肝治疗。轻度肝损伤患者继续进行抗 TB 治疗,密切监测肝功能,调整用药方案。

中度肝损伤患者暂停可疑肝毒性药物,调整用药方案,加强保肝治疗。重度肝损伤患者立即停药,根据患者具体情况安排治疗方案。肝功能恢复后逐步加药,每周监测肝功能,稳定后适当调整监测频次。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 26.0 和 R 4.1.2 软件进行统计学分析。计数资料采用例数和百分比($n, \%$)表示,组间比较采用 χ^2 检验。正态分布计量资料采用均数和标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间使用独立样本 t 检验或 Welch 检验;不符合正态分布的计量资料用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。根据入院时间,将 2019 年 1 月至 2019 年 12 月的患者纳入训练集,2020 年 1 月至 2022 年 10 月的患者纳入测试集。在训练集中,根据 ATB-DILI 诊断标准将患者分为 ATB-DILI 组与非 ATB-DILI 组,利用 Logistic 回归分析 ATB-DILI 危险因素,使用 R 语言 regplot 包绘制列线图, rms 和 rmda 等包绘制校准曲线、临床影响曲线、临床决策曲线评估模型预测效能,并在测试集中对模型进行外部验证。使用 DynNom 等包将列线图发布至网络并开发动态列线图。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入 1 396 例患者,其中训练集 872 例,测试集 524 例。140 例(10.03%)患者出现 ATB-DILI,其中训练集中 87 例,测试集中 53 例。训练集与测试集在一般资料、治疗前 24 h 内实验室资料方面差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

训练集中,ATB-DILI 患者年龄、糖尿病比例、吸烟比例、饮酒比例、肺外 TB 比例、肝脏相关疾病比例、AST 水平、GGT 水平、TBil 水平高于非 ATB-DILI 患者($P < 0.05$),Alb 水平低于非 ATB-DILI 患者($P < 0.05$),见表 1。

2.2 多因素 Logistic 回归分析

以是否发生 ATB-DILI 作为因变量(发生=1,未发生=0),年龄、糖尿病、吸烟、饮酒、肺外 TB、肝脏相关疾病、Alb、AST、GGT、TBil 作为自变量,并对自变量进行赋值。多因素 Logistic 分析结果显示,高龄[OR=1.03, 95%CI

表1 患者基线资料[$M(P_{25}, P_{75})$]
Table 1. Baseline characteristics of patients [$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	总体患者				训练集			
	训练集 (<i>n</i> =872)	测试集 (<i>n</i> =524)	<i>t</i> / <i>Z</i> / <i>c</i> ² 值	<i>P</i> 值	ATB-DILI组 (<i>n</i> =87)	非ATB-DILI组 (<i>n</i> =785)	<i>t</i> / <i>Z</i> / <i>F</i> / <i>c</i> ² 值	<i>P</i> 值
年龄 (岁)	64.00(55.00, 73.00)	64.00(54.00, 74.00)	0.209	0.835	68.00(59.00, 74.00)	64.00(54.50, 73.00)	2.460	0.014
性别*			0.908	0.341			0.352	0.553
男性	586(67.20)	365(69.66)			56(64.37)	530(67.52)		
女性	286(32.80)	159(30.34)			31(35.63)	255(32.48)		
BMI (kg/m ²)	22.17(19.84, 24.64)	21.87(19.46, 24.43)	1.750	0.080	21.85(19.57, 24.41)	22.20(19.85, 24.68)	0.603	0.547
高血压*	174(19.95)	88(16.79)	2.144	0.143	21(24.14)	153(19.49)	1.059	0.303
糖尿病*	100(11.47)	50(9.54)	1.266	0.261	23(26.44)	77(9.81)	21.329	<0.001
吸烟*	163(18.69)	83(15.84)	1.835	0.176	26(29.89)	137(17.45)	7.965	0.005
饮酒*	52(5.96)	32(6.11)	0.012	0.913	10(11.49)	42(5.35)	5.272	0.022
肺外TB*	174(19.95)	106(20.23)	0.094	0.954	25(28.74)	149(19.98)	4.666	0.031
肝脏相关疾病*	100(11.47)	59(11.26)	0.014	0.906	16(18.39)	84(10.70)	4.562	0.033
Alb (g/L)	36.25(33.41, 39.56)	36.63(33.28, 38.85)	1.629	0.103	35.17(31.97, 37.27)	36.46(33.61, 39.76)	3.895	<0.001
Hb (g/L) #	134.77 ± 9.74	134.96 ± 10.02	0.348	0.728	133.60 ± 9.06	134.90 ± 9.80	1.188	0.235
PLT (× 10 ⁹ /L)	228.76	215.30	1.844	0.065	222.92	228.90	0.489	0.625
	(197.83, 242.27)	(169.41, 268.84)			(201.92, 244.73)	(196.40, 242.07)		
ALT (U/L)	37.97(24.52, 52.00)	34.76(28.34, 47.19)	0.180	0.857	42.52(24.59, 62.49)	37.48(24.49, 50.78)	1.641	0.101
AST (U/L)	28.82(16.38, 40.52)	28.06(15.01, 41.97)	0.261	0.794	35.29(17.61, 44.46)	27.99(15.65, 39.57)	3.275	0.001
ALP (U/L)	101.07	101.30	0.890	0.374	95.36	101.37	0.876	0.381
	(71.70, 131.68)	(75.60, 132.02)			(75.34, 121.52)	(70.50, 133.68)		
GGT (U/L) #	38.65 ± 2.43	38.80 ± 2.44	1.082	0.279	40.44(37.44, 42.10)	38.56(37.09, 40.10)	4.101	<0.001
ChE (U/L)	6 110.11	6 290.81	0.957	0.338	5 654.00	6 196.59	1.757	0.079
	(4 925.32, 7 541.70)	(5 040.18, 7 624.81)			(4 639.66, 7 398.44)	(4 950.43, 7 554.22)		
TBil (μmol/L)	13.90(7.89, 17.73)	12.35(10.17, 16.29)	0.194	0.846	16.85(14.24, 21.49)	13.45(7.34, 17.46)	7.537	<0.001
DBil (μmol/L)	3.99(2.30, 5.62)	4.19(2.33, 5.75)	0.597	0.551	3.86(2.14, 5.63)	4.00(2.33, 5.62)	0.471	0.638
PT (mmol/L) #	12.17 ± 0.93	12.20 ± 0.95	0.739	0.460	12.22 ± 1.21	12.16 ± 0.90	0.195	0.660
INR	1.22(0.96, 1.46)	1.22(1.03, 1.32)	0.366	0.715	1.20(1.01, 1.37)	1.22(0.95, 1.48)	1.061	0.289
TC (mmol/L)	3.88(3.33, 4.45)	3.86(3.31, 4.41)	0.679	0.497	3.92(3.27, 4.48)	3.87(3.34, 4.45)	0.229	0.819
TG (mmol/L) #	1.93 ± 0.55	1.87 ± 0.55	1.707	0.088	1.90 ± 0.67	1.93 ± 0.54	0.128	0.721
AFP (mmol/L)	6.73(4.84, 8.96)	6.74(4.46, 11.14)	0.916	0.360	6.36(5.48, 9.44)	6.74(4.77, 8.68)	1.242	0.214

注：*计数资料采用例数和百分比 (*n*, %) 表示；#正态分布计量资料采用均数和标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示；GGT在总体患者中采用均数和标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示；BMI.体重指数；TB.结核病；Alb.白蛋白；Hb.血红蛋白；WBC.白细胞计数；PLT.血小板；ALT.谷丙转氨酶；AST.谷草转氨酶；ALP.碱性磷酸酶；GGT.γ-谷氨酰转氨酶；ChE.胆碱酯酶；TBil.总胆红素；DBil.直接胆红素；PT.凝血酶原时间；INR.国际标准化比值；TC.血清总胆固醇；TG.甘油三酯；AFP.甲胎蛋白。

(1.01, 1.05)]、患糖尿病[OR=2.66, 95%CI(1.40, 5.07)]、吸烟史[OR=1.98, 95%CI(1.09, 3.59)]、患肝脏相关疾病[OR=2.07, 95%CI(1.05, 4.10)]、高AST水平[OR=1.03, 95%CI(1.02, 1.05)]、高GGT水平[OR=1.18, 95%CI(1.07, 1.30)]、高TBil水平[OR=1.22, 95%CI(1.16, 1.29)]是ATB-DILI发生的独立危险因素，高Alb水平[OR=0.87, 95%CI(0.81, 0.93)]是独立保护因素($P < 0.05$)，见表2。对最终纳入的影响因素进行多重共线性检验，各因素的容忍度 > 0.1 ，方差膨胀因子

(variance inflation factor, VIF) < 5 ，不存在共线性，见附件表1。

2.3 列线图构建与验证

基于上述多因素 Logistic 回归分析危险因素结果，绘制列线图(图1)。

ROC 曲线分析显示，训练集和测试集 AUC 分别为0.88[95%CI(0.86, 0.90)]、0.86[95%CI(0.84, 0.89)]，在最大约登指数对应的临界值下，敏感度分别为82.76%、79.25%，特异度分别为75.16%、84.37%(附件图1)。用自助法

表2 多因素Logistic回归分析结果
Table 2. Results of multivariate Logistic regression analysis

变量	B 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值 (95%CI)	P 值
年龄 (岁)	0.025	0.010	6.581	1.03 (1.01, 1.05)	0.010
糖尿病	0.980	0.328	8.905	2.66 (1.40, 5.07)	0.003
吸烟	0.685	0.302	5.123	1.98 (1.09, 3.59)	0.024
饮酒	0.794	0.453	3.082	2.21 (0.91, 5.37)	0.079
肺外TB	0.526	0.300	3.070	1.69 (0.94, 3.05)	0.080
肝脏相关疾病	0.728	0.348	4.364	2.07 (1.05, 4.10)	0.037
Alb (g/L)	-0.139	0.035	15.390	0.87 (0.81, 0.93)	<0.001
AST (U/L)	0.031	0.008	15.810	1.03 (1.02, 1.05)	<0.001
GGT (U/L)	0.164	0.052	10.049	1.18 (1.07, 1.30)	0.002
TBil (μ mol/L)	0.202	0.028	52.475	1.22 (1.16, 1.29)	<0.001

注: Alb.白蛋白; AST.谷草转氨酶; GGT. γ -谷氨酰转移酶; TBil.总胆红素。

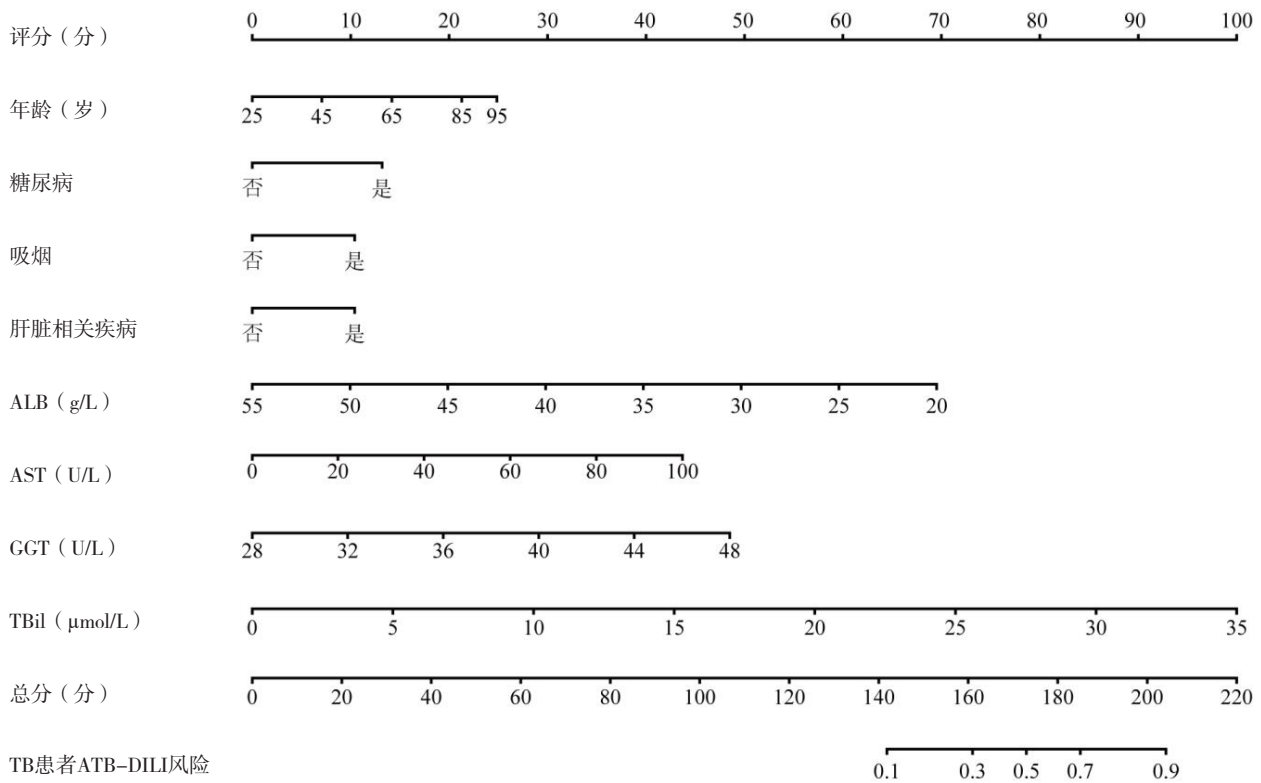


图1 列线图
Figure 1. Nomogram result

($B=1\ 000$) 内外部验证该模型, 结果显示训练集和测试集的校准曲线均与理想曲线拟合度高 (附件图2)。训练集和测试集的阈值概率分别在 3.1%~68.0% 和 5.7%~100.0% 内能展现出明显的净收益特性 (附件图3)。临床影响曲线分析显示, 训练集和测试集的阈值概率均大于 48% 时, 模型判定预测高风险人群与实际发生高风险人群高度匹配 (附件图4)。

2.4 ATB-DILI风险动态列线图的开发

使用 DynNom 等包将 ATB-DILI 风险列线图发布至网络形成动态列线图, 其交互界面见网址 <https://inynomoasd.shinyapps.io/DynNomapp-DILI/>, 见图 2-A。在界面中输入患者年龄、AST、TBil、GGT、Alb、糖尿病、吸烟和肝脏相关疾病信息后, 在图形摘要界面可直接读取患者 ATB-DILI 风险精确概率, 见图 2-B、图 2-C。

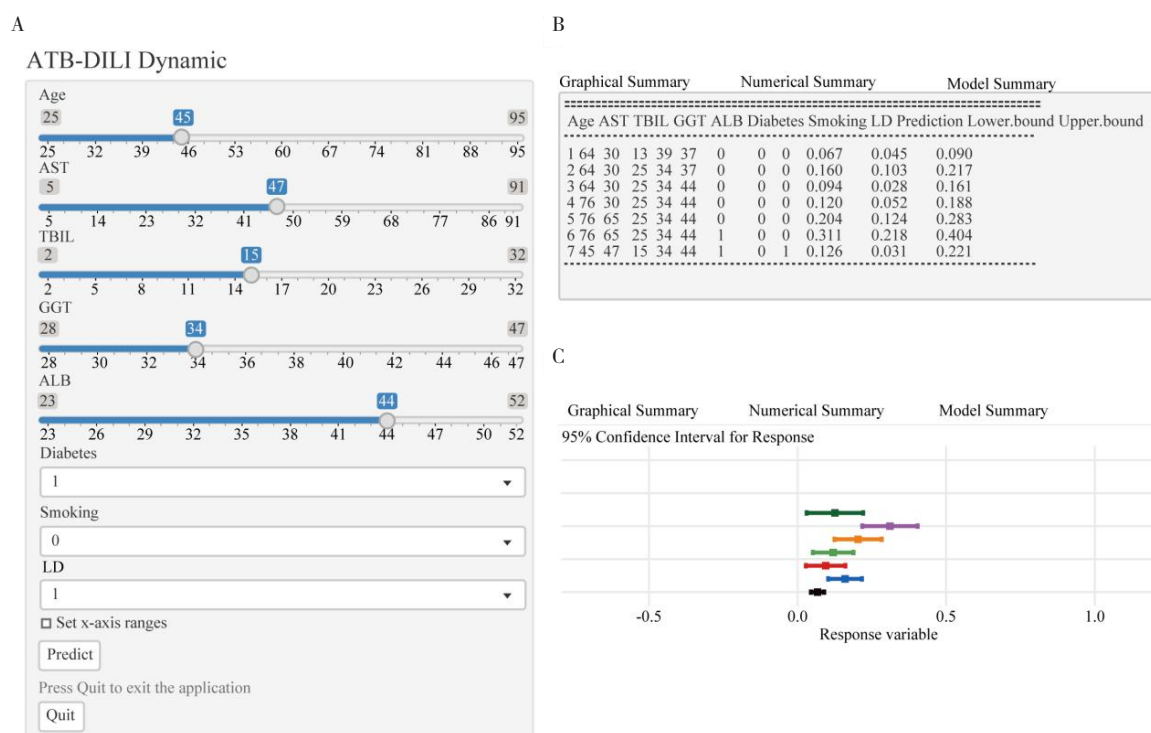


图2 ATB-DILI风险动态列线图操作和结果摘要界面

Figure 2. Operation and results summary interface of ATB-DILI risk dynamics column chart

3 讨论

本研究发现年龄、糖尿病、吸烟史、肝脏相关疾病、Alb、AST、GGT、TBil水平与ATB-DILI风险密切相关。具体而言，TB患者年龄越大，器官功能逐渐衰退，生理功能整体下降，肝细胞内微粒体酶活性下降，影响肝脏药物代谢及肝细胞再生能力，增加肝损伤风险^[10-11]。糖尿病可引发机体氧化应激和炎症反应，损伤肝脏，影响药物吸收与代谢^[12]。糖尿病合并TB患者同时服用两种及以上药物会加重肝脏负担，增加肝损伤风险^[13]。吸烟患者肝损伤风险高于不吸烟患者，与既往研究报道相符^[14]。部分药物在肝脏中经过代谢后会产生有毒代谢产物，而吸烟会改变肝脏中相关酶活性，从而影响有毒代谢产物分解和排泄，导致药物在肝脏中积累，损伤肝脏。患有肝脏相关疾病患者更易出现ATB-DILI，这一结论为既往研究结果提供了新的证据支持^[15]。分析其原因可能是患者自身存在肝细胞和肝组织相关损伤，肝药酶活性降低以及机体抵抗力减弱，药物及其代谢产物清除率下降或药物半衰期延长，促进ATB-DILI发生^[16]。本研究发现患者Alb越高，ATB-DILI风险降低。Alb水平与功能性肝细胞数

量呈正比，反映肝脏储备功能。Alb能降低血浆游离药物，缓解肝脏药物代谢负担，降低肝损伤风险^[17]。AST、GGT和TBil都是评估肝功能和诊断肝脏疾病的重要指标，在其他研究中被证实与ATB-DILI风险相关^[18-20]，表明患者基础肝功能越差，ATB-DILI风险越高，提示在抗TB治疗中应当进行保肝治疗。通过评估患者上述影响因素能有效实现对ATB-DILI的精准防控，降低治疗风险，提高治疗效果。

本研究也存在一定的局限性。首先，本研究为单中心回顾性研究，数据均来源于同家医院，可能出现样本偏倚，未来将开展多中心、前瞻性研究以进一步验证本研究结论；其次，本研究未对TB类型、ATB-DILI类型及损伤程度进行详细分组，存在疾病异质性可能性；最后，虽然本研究采用了多种统计方法来评估模型的性能，但模型的预测能力可能会受到未被纳入模型的未知因素的影响，未来的研究仍需要在不同的人群中验证该模型。

综上，年龄、糖尿病、吸烟史、肝脏相关疾病Alb、AST、GGT、TBil水平与ATB-DILI风险相关，本研究构建的动态列线图能够识别高ATB-DILI风险患者，有助于为患者实施更积极预防策略提供理论和方法。

附件见《医学新知》官网附录 (<https://yxxz.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202503224.pdf>)

伦理声明: 本研究经如皋市人民医院医学伦理委员会审核批准 (批号: KY202302001)

作者贡献: 研究设计、论文撰写与审定: 顾征太、马陈斌; 数据分析: 顾凌云、刘炜炜、顾征太、马陈斌; 经费支持: 顾征太

数据获取: 本研究使用和 (或) 分析的数据可联系通信作者获取

利益冲突声明: 无

致谢: 不适用

参考文献

- 1 李媛媛, 谢晶晶, 李树涛, 等. 2024 年 WHO 全球结核病报告: 全球与中国关键数据分析 [J]. 新发传染病电子杂志, 2024, 9(6): 92–98. [Li YY, Xie JJ, Li ST, et al. WHO Global Tuberculosis Report 2024: analysis of global and Chinese key data[J]. Electronic Journal of Emerging Infectious Diseases, 2024, 9(6): 92–98.] DOI: [10.19871/j.cnki.xferbzz.2024.06.016](https://doi.org/10.19871/j.cnki.xferbzz.2024.06.016).
- 2 Wang D, Cai XL, Lin X, et al. Hepatoprotective drugs for prevention of liver injury resulting from anti-tuberculosis treatment: a Meta-analysis of cohort studies[J]. Infect Med (Beijing), 2022, 1(3): 154–162. DOI: [10.1016/j.imj.2022.07.003](https://doi.org/10.1016/j.imj.2022.07.003).
- 3 Li X, Tang J, Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury[J]. Liver Int, 2022, 42(9): 1999–2014. DOI: [10.1111/liv.15262](https://doi.org/10.1111/liv.15262).
- 4 Zhao H, Wang Y, Zhang T, et al. Drug-induced liver injury from anti-tuberculosis treatment: a retrospective cohort study[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e920350. DOI: [10.12659/MSM.920350](https://doi.org/10.12659/MSM.920350).
- 5 黄家辉, 叶旻泓, 周欣. 抗结核药物导致肝损害 2015—2020 年文献分析 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(4): 823–827. [Huang JH, Ye MH, Zhou X. Literature analysis of liver damage caused by antituberculosis drugs 2015–2020[J]. Modern Drugs and Clinics, 2021, 36(4): 823–827.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-5515.2021.04.039](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-5515.2021.04.039).
- 6 陈静, 赵鹏. 贵阳市 7043 例结核病患者发生抗结核药物性肝损伤的危险因素分析 [J]. 结核与肺部疾病杂志, 2021, 2(4): 335–339. [Chen J, Zhao P. Analysis of risk factors for anti-tuberculosis drug-induced liver injury in 7043 tuberculosis patients in Guiyang city[J]. Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2021, 2(4): 335–339.] DOI: [10.3969/j.issn.2096-8493.20210094](https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-8493.20210094).
- 7 西鹏华, 梁健, 韩稳琦. 心肌梗死患者 PCI 后发生心肌内出血的影响因素分析及其风险预测列线图模型构建与验证 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2024, 32(7): 10–15. [You PH, Liang J, Han WQ. Analysis of factors influencing the occurrence of intramyocardial hemorrhage after PCI in patients with myocardial infarction and construction and validation of its risk prediction column-line diagram model[J]. Journal of Practical Cardiovascular and Pulmonary Vascular Diseases, 2024, 32(7): 10–15.] DOI: [10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.151](https://doi.org/10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.151).
- 8 Cheng Q, Zhao G, Wang X, et al. Nomogram for individualized prediction of incident multidrug-resistant tuberculosis after completing pulmonary tuberculosis treatment[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 13730. DOI: [10.1038/s41598-020-70748-x](https://doi.org/10.1038/s41598-020-70748-x).
- 9 中华医学会结核病学分会. 抗结核药所致药物性肝损伤诊治指南 (2024 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2024, 47(11): 1069–1090. [Chinese Medical Association Tuberculosis Branch. Guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury caused by antituberculosis drugs (2024 edition)[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Disease, 2024, 47(11): 1069–1090.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112147-20240614-00338](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20240614-00338).
- 10 何红迅. 肺结核患者药物性肝损伤的影响因素分析 [J]. 临床医学工程, 2020, 27(7): 979–980. [He HX. Analysis of factors affecting drug-related liver injury in patients with pulmonary tuberculosis[J]. Clinical Medical Engineering, 2020, 27(7): 979–980.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4659.2020.07.0979](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4659.2020.07.0979).
- 11 Cavaco MJ, Alcobia C, Oliveiros B, et al. Clinical and genetic risk factors for drug-induced liver injury associated with anti-tuberculosis treatment—a study from patients of portuguese health centers[J]. J Pers Med, 2022, 12(5): 790. DOI: [10.3390/jpm12050790](https://doi.org/10.3390/jpm12050790).
- 12 李任, 苏庆全, 黎运. 62 例肺结核患者抗结核药物治疗致药物性肝损伤的危险因素分析及其防治对策 [J]. 抗感染药学, 2021, 18(5): 724–726. [Li R, Su QQ, Li Y. Analysis of risk factors for drug-induced liver injury caused by antituberculosis drug therapy in 62 patients with pulmonary tuberculosis and its prevention and treatment countermeasures[J]. Anti-infective Pharmacology, 2021, 18(5): 724–726.] DOI: [10.13493/j.issn.1672-7878.2021.05-027](https://doi.org/10.13493/j.issn.1672-7878.2021.05-027).
- 13 Devarbhavi H, Aithal G, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced liver injury: Asia Pacific association of study of liver consensus guidelines[J]. Hepatol Int, 2021, 15(2): 258–282. DOI: [10.1007/s12072-021-10144-3](https://doi.org/10.1007/s12072-021-10144-3).
- 14 周青, 任静, 袁婷, 等. 初治肺结核并乙型肝炎病毒携带者抗结核药物致肝损伤的临床特征分析 [J]. 公共卫生与预防医学, 2023, 34(5): 157–160. [Zhou Q, Ren J, Yuan T, et al. Clinical characterization of liver injury caused by anti-tuberculosis drugs in patients with primary tuberculosis and hepatitis B virus carriers[J]. Public Health and Preventive Medicine, 2023, 34(5): 157–160.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-2483.2023.05.036](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2483.2023.05.036).
- 15 杜静, 王亚东, 赵彩彦. 结核病初治患者药物性肝损伤危险因素的分析 [J]. 中华传染病杂志, 2022, 40(10): 602–606. [Du J, Wang YD, Zhao CY. Analysis of risk factors for drug-induced liver injury in patients with primary treatment of tuberculosis[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2022, 40(10): 602–606.] DOI: [10.3760/cma.j.cn311365-20210526-00187](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311365-20210526-00187).
- 16 赵鹏, 陈静, 杨光红, 等. 住院结核患者抗结核药物性肝损伤的 Nomogram 风险预测模型构建 [J]. 中华结核和呼

- 吸杂志, 2022, 45(2): 171–176. [Zhao P, Chen J, Yang GH, et al. Construction of Nomogram risk prediction model for antituberculosis drug-induced liver injury in hospitalized tuberculosis patients[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory, 2022, 45(2): 171–176.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112147-20210705-00467](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20210705-00467).
- 17 赵资德, 吴令杰, 张海生, 等. 纠正低蛋白血症减少抗结核药物性肝损伤发生临床研究 [J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(6): 792–795. [Zhao ZD, Wu LJ, Zhang HS, et al. Clinical study on correcting hypoproteinemia to reduce the occurrence of antituberculosis drug-induced liver injury[J]. Journal of Practical Liver Disease, 2022, 25(6): 792–795.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-5069.2022.06.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-5069.2022.06.009).
- 18 徐杰, 张一杨, 马玉, 等. SIRT1 及炎症细胞因子在不同抗结核药物致肝损伤中的作用 [J]. 中国医科大学学报, 2019, 48(11): 983–989. [Xu J, Zhang YY, Ma Y, et al. Role of SIRT1 and inflammatory cytokines in liver injury caused by different antituberculosis drugs[J]. Journal of China Medical University, 2019, 48(11): 983–989.] DOI: [10.12007/j.issn.0258-4646.2019.11.006](https://doi.org/10.12007/j.issn.0258-4646.2019.11.006).
- 19 吴雪娇, 彭江丽, 樊浩, 等. 310 例抗结核药物性肝损伤患者临床特点及预后影响因素分析 [J]. 昆明医科大学学报, 2024, 45(3): 157–165. [Wu XJ, Peng JL, Fan H, et al. Analysis of clinical characteristics and prognostic factors affecting 310 patients with antituberculosis drug-induced liver injury[J]. Journal of Kunming Medical University, 2024, 45(3): 157–165.] DOI: [10.12259/j.issn.2095-610X.S20240324](https://doi.org/10.12259/j.issn.2095-610X.S20240324).
- 20 李应懿, 陈挥昂, 谢青, 等. 药物性肝损伤的生物标志物研究进展 [J]. 肝脏, 2022, 27(12): 1258–1263. [Li YY, Chen HA, Xie Q, et al. Progress of biomarker research on drug-induced liver injury[J]. Liver, 2022, 27(12): 1258–1263.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-1704.2022.12.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-1704.2022.12.003).
- 收稿日期: 2025 年 03 月 28 日 修回日期: 2025 年 04 月 30 日
本文编辑: 桂裕亮 曹 越

引用本文: 顾征太, 刘炜炜, 顾凌云, 等. 抗结核药物肝损伤影响因素分析与预测模型构建[J]. 医学新知, 2025, 35(12): 1413–1420. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202503224](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202503224).

Gu ZT, Liu WW, Gu LY, et al. Analysis of influencing factors and predictive model construction of anti-tuberculosis drug-induced liver injury[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2025, 35(12): 1413–1420. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202503224](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202503224).