

· 临床论著 ·

# 基于 LASSO 回归的活动性肺结核列线图 预测模型的构建及验证

樊浩<sup>1</sup>, 武彦<sup>2</sup>, 刘幸<sup>2</sup>, 陈洁<sup>2</sup>, 吴雪娇<sup>1</sup>, 姚晓蝶<sup>1</sup>, 段雪玉<sup>1</sup>

1. 大理大学药学院, 云南 大理 671000;

2. 云南省传染病临床医学中心 昆明市第三人民医院药学部, 云南 昆明 650301

**摘要:** **目的** 建立基于最小绝对收缩与选择算子算法 (LASSO) 回归的活动性肺结核 (ATB) 早期诊断列线图预测模型并进行验证。 **方法** 以 2021 年 3 月至 2023 年 3 月昆明市第三人民医院收治的 403 例 ATB 患者为观察组。以同期健康体检者 175 例为对照组。收集患者的一般资料、实验室检查结果, 基于 R 软件使用 LASSO 回归筛选变量, 并进行多因素 logistic 回归, 根据多因素分析结果建立 ATB 列线图模型, 使用受试者工作曲线 (ROC)、校准曲线进行内部验证, 并使用临床决策曲线进行临床效用分析。 **结果** LASSO 回归共筛选出 19 个潜在的危险因子, 分别为 C 反应蛋白 (CRP)、触珠蛋白 (HAP)、免疫球蛋白 G (IgG)、CD4<sup>+</sup> 淋巴细胞绝对数 (CD4<sup>+</sup>)、CD4<sup>+</sup> 淋巴细胞与 CD8<sup>+</sup> 淋巴细胞的比值 (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)、白细胞介素 (IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、淋巴细胞百分数 (LYM%)、单核细胞百分数 (MON%)、嗜酸性粒细胞百分数 (EOS%)、红细胞平均血红蛋白浓度 (MCHC)、平均红细胞体积 (MCV)、血小板计数 (PLT)、红细胞分布宽度标准差 (RDW-SD)、中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值 (NLR)、大型血小板比率 (PLCR)。多因素分析结果显示: CRP ( $OR = 1.352, 95\% CI: 1.134 \sim 1.612$ )、IL-6 ( $OR = 1.165, 95\% CI: 1.032 \sim 1.315$ )、IL-8 ( $OR = 1.105, 95\% CI: 1.019 \sim 1.198$ )、IL-10 ( $OR = 1.544, 95\% CI: 1.066 \sim 2.235$ )、EOS% ( $OR = 1.386, 95\% CI: 1.105 \sim 1.737$ )、MCV ( $OR = 1.154, 95\% CI: 1.051 \sim 1.267$ )、PLT ( $OR = 1.025, 95\% CI: 1.013 \sim 1.037$ )、MCHC ( $OR = 0.899, 95\% CI: 0.854 \sim 0.946$ ) 为 ATB 的独立危险因子 ( $P < 0.05$ )。根据列线图绘制曲线 ROC, 结果显示, 列线图模型预测 ATB 的 AUC 为 0.982 (95% CI: 0.973 ~ 0.991); 校准曲线结果显示: 该列线图模型预测 ATB 风险概率与实际概率基本吻合; 决策曲线分析结果显示: 当列线图模型预测 ATB 风险的概率阈值为 0.05 以上时, 患者的净收益值大于 0。 **结论** 随着 CRP、IL-6、IL-8、IL-10、EOS%、MCV、PLT 水平升高和 MCHC 水平降低, 发生 ATB 的风险随之升高。根据上述因素建立的列线图预测模型可用于 ATB 的早期诊断。

**关键词:** 活动性肺结核; 早期诊断; 列线图; 统计学模型; 平均红细胞体积; 血小板计数; 白细胞介素; C 反应蛋白; 红细胞平均血红蛋白浓度

中图分类号: R521 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2024)03-0424-06

## Construction and validation of a LASSO regression-based nomogram prediction model for active tuberculosis

FAN Hao\*, WU Yan, LIU Xing, CHEN Jie, WU Xuejiao, YAO Xiaodie, DUAN Xueyu

\* College of Pharmacy, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China

Corresponding authors: LIU Xing, E-mail: 254914514@qq.com; CHEN Jie, E-mail: 386981562@qq.com

**Abstract: Objective** To develop and validate a nomogram prediction model for the early diagnosis of active pulmonary tuberculosis (ATB) based on LASSO regression. **Methods** A total of 403 patients with ATB admitted to the Third People's Hospital of Kunming between March 2021 and March 2023 were used as the experimental group, and 175 cases of healthy physical examiners during the same period were selected as the control group. General information and

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.03.021

基金项目: 云南省教育厅科研基金项目 (2024J0879); 昆明市卫生科研课题项目 (2021-03-08-006); 昆明市卫生科技人才培养十百千工程 (2021-SW-13)

通信作者: 刘幸, E-mail: 254914514@qq.com; 陈洁, E-mail: 386981562@qq.com

出版日期: 2024-03-20

laboratory test results of patients were collected, variables were screened using LASSO regression based on R software, and multivariable logistic regression was performed. A nomogram model of ATB was established based on the results of multivariable analysis, and internal validation was performed using receiver operating curve (ROC) and calibration curves, while clinical utility analysis using clinical decision curves. **Results** A total of 19 potential risk factors were screened by LASSO regression, namely C-reactive protein (CRP), haptoglobin (HAP), immunoglobulin G (IgG), absolute number of CD4<sup>+</sup> lymphocytes (CD4<sup>+</sup>), ratio of CD4<sup>+</sup> lymphocytes to CD8<sup>+</sup> lymphocytes (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>), interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, lymphocyte percentage (LYM%), monocyte percentage (MON%), eosinophil percentage (EOS%), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), mean red blood cell volume (MCV), platelet count (PLT), red blood cell distribution width-standard deviation (RDW-SD), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet large cell ratio (PLCR). Multivariable analysis showed that CRP ( $OR=1.352$ , 95%  $CI: 1.134-1.612$ ), IL-6 ( $OR=1.165$ , 95%  $CI: 1.032-1.315$ ), IL-8 ( $OR=1.105$ , 95%  $CI: 1.019-1.198$ ), IL-10 ( $OR=1.544$ , 95%  $CI: 1.066-2.235$ ), EOS% ( $OR=1.386$ , 95%  $CI: 1.105-1.737$ ), MCV ( $OR=1.154$ , 95%  $CI: 1.051-1.261$ ), PLT ( $OR=1.025$ , 95%  $CI: 1.013-1.037$ ), and MCHC ( $OR=0.899$ , 95%  $CI: 0.854-0.946$ ) were the independent risk factors for ATB. According to the nomogram, the ROC was plotted and showed that AUC of ATB risk predicted by model was 0.982 (95%  $CI: 0.973-0.991$ ), the calibration curve results showed that the predicting probability of ATB risk by the nomogram model was basically consistent with the actual probability, and the results of decision curve analysis showed that when the probability threshold of the nomogram model predicting the risk of ATB was more than 0.05, the net benefit value of the patients was greater than 0. **Conclusion** The risk of ATB increases with increasing levels of CRP, IL-6, IL-8, IL-10, EOS%, MCV, PLT and decreasing levels of MCHC. The nomogram prediction model based on the above factors can be used for the early diagnosis of ATB.

**Keywords:** Active tuberculosis; Early diagnosis; Nomogram; Statistical models; Mean red blood cell volume; Platelet count; Interleukin; C-reactive protein; Mean corpuscular hemoglobin concentration

**Fund program:** Scientific Research Fund Project of Yunnan Provincial Department of Education (2024J0879); Kunming Health Research Project (2021-03-08-006); Kunming Health Science and Technology Talent Cultivation Ten Hundred Thousand Project (2021-SW-13)

结核病是一种由结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 感染引起的传染性疾病,是全球十大死亡原因之一,也是单一传染病的主要死亡原因。据估计,世界上约有四分之一的人口有潜伏的结核病感染<sup>[1]</sup>,其中约有 10% 的人在其一生中会发展为活动性结核病 (active tuberculosis, ATB)。ATB 患者的传染性较强,若不及时早期诊断和治疗,可传播给密切和偶然接触者,导致肺结核患病率增加<sup>[2-3]</sup>。目前诊断 ATB 的“金标准”仍是痰涂片和痰培养出 MTB,但该方法耗时久、阳性率低。虽然分子生物学在一定程度上解决了速度、灵敏度和准确度的问题,但同时增加了患者的经济负担,而且其设备昂贵,操作难度大,难以在落后地区推广<sup>[4]</sup>。故必须选用更准确且非痰液为基础的早期诊断来解决目前的不足。

结核病的发病机制与宿主的免疫反应密切相关<sup>[5]</sup>。宿主细胞因子、淋巴细胞的水平在 MTB 感染的不同阶段是不同的。这可以作为潜在的诊断 MTB 活动性的生物标志物。同时有研究表明 ATB 患者的红细胞 (RBC) 计数、平均血小板体积 (MPV) 均降低<sup>[6]</sup>, Nakao 等<sup>[7]</sup> 研究发现外周血中中性粒细胞与淋

巴细胞的比值 (NLR) 升高,提示结核病患者肺部存在空洞的情况。La Jeon 等<sup>[8]</sup> 报道 ATB 患者淋巴细胞计数与单核细胞计数比值 (LMR)、淋巴细胞百分比 (LYM%)、血小板/淋巴细胞比值 (PLR) 与非结核肺部疾病相比明显降低。虽然单一的常规血液标志物可能有助于识别 MTB 的活动性,但这些标志物用作诊断标志物时的敏感性和特异性相对较低,因此,它们不能独立帮助 ATB 的早期诊断。本研究旨在使用广泛可用的生物标志物的组合来构建预测 ATB 活动性的列线图 (nomogram) 模型,并评估模型的诊断价值。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 以 2021 年 3 月至 2023 年 3 月昆明市第三人民医院收治的 ATB 患者为观察组。以同期健康体检者为对照组。纳入标准:符合国家感染性疾病临床医学研究中心发布的《肺结核活动性判断规范及临床应用专家共识》<sup>[9]</sup> 确诊为活动性肺结核并且入组时未进行抗结核治疗。诊断标准:(1) 痰 MTB 培养阳性;(2) MTB 核酸检测阳性;(3) 胸部影像学检查及病理学检查有活动性依据的患者。排除标准:

(1) 患有心脏、肝脏、肾脏等重要脏器疾病;(2) 合并人免疫缺陷病毒(HIV)和细胞免疫缺陷;(3) 合并其他细菌感染;(4) 合并严重循环功能障碍。(5) 近期接受免疫增强剂治疗或免疫抑制剂。

1.2 资料收集 研究者经规范培训,使用昆明市第三人民医院电子病历系统收集患者一般资料,主要包括年龄、性别、血常规(24项)、免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA)、触珠蛋白(HAP)、α1酸性糖蛋白(AGP)、α1抗胰蛋白酶(AAT)、干扰素(IFN)-γ、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、IFN-α、白细胞介素(IL)-1β、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、CD3<sup>+</sup>淋巴细胞绝对数(CD3<sup>+</sup>)、CD4<sup>+</sup>淋巴细胞绝对数(CD4<sup>+</sup>)、CD8<sup>+</sup>淋巴细胞绝对数(CD8<sup>+</sup>)、CD4<sup>+</sup>淋巴细胞与CD8<sup>+</sup>淋巴细胞的比值(CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)、C反应蛋白(CRP),以及血常规衍生值:NLR、LMR、PLR,共计52个因子。并完成录入、建立数据库和统计分析等工作。

1.3 统计学方法 计数资料以例(%)描述,采用χ<sup>2</sup>检验。计量资料服从正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不服从正态分布的以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,选择秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用R 4.3.0语言“glmnet”包,采用最小绝对收缩与选择算子算法(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归分析方法筛选变量,将筛选出的变量进行多因素logistic回归分析,筛选ATB的危险因素,并使用R的“rms”包构建活动性肺结核早期诊断的列线图模型。绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)以评价该列线图模型的区分度,并绘制校准曲线对该列线图模型进行评价和校准,绘制决策曲线以评价该列线图模型的临床有效性。

## 2 结果

2.1 基本信息 共纳入ATB患者403例,其中女性211例(52.4%),年龄46.00(29.00, 58.00)岁。健康体检者175例,其中女性98例(56.0%),年龄47.00(29.00, 60.00)岁,两组性别( $P = 0.468$ )、年龄( $P = 0.869$ )比较差异无统计学意义。

2.2 LASSO回归结果 将ATB作为因变量,将患者实验室检查结果作为自变量,通过LASSO回归模型的十折交叉验证确定最佳惩罚项系数λ,在λ<sup>+</sup>S<sub>x</sub><sup>-</sup>处筛选,最终筛选出19个潜在的诊断因素,分别为CRP、HAP、IgG、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、LYM%、单核细胞百分数(MON%)、嗜酸性粒细胞百分数(EOS%)、红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)、平均红细胞体积(MCV)、血小板计数

(PLT)、红细胞分布宽度标准差(RDW-SD)、大型血小板比率(PLCR)、NLR( $P < 0.05$ )。见图1、图2、表1。

2.3 Logistic回归分析结果 将LASSO回归中筛选出的19个潜在的诊断因子进行多因素logistic回归分析,结果显示CRP、IL-6、IL-8、IL-10、EOS%、MCV、PLT、MCHC为活动性肺结核的独立危险因子( $P < 0.05$ )。见表2。

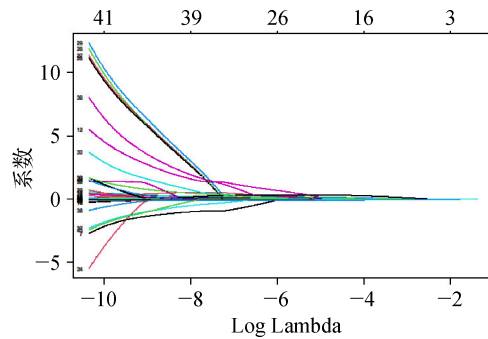


图1 LASSO回归系数路径

Fig. 1 LASSO regression coefficient path

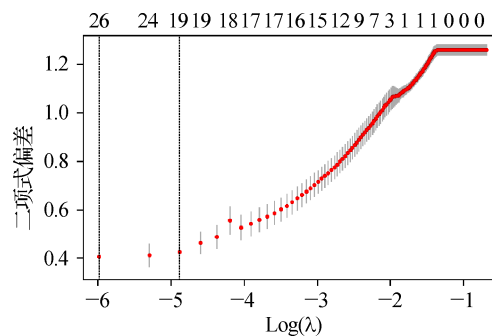


图2 LASSO回归交叉验证结果

Fig. 2 LASSO regression cross-validation results

表1 LASSO回归筛选结果中ATB诊断各因素的一般资料  
Tab. 1 General information on each diagnostic factor for ATB diagnosis in the LASSO regression screening results

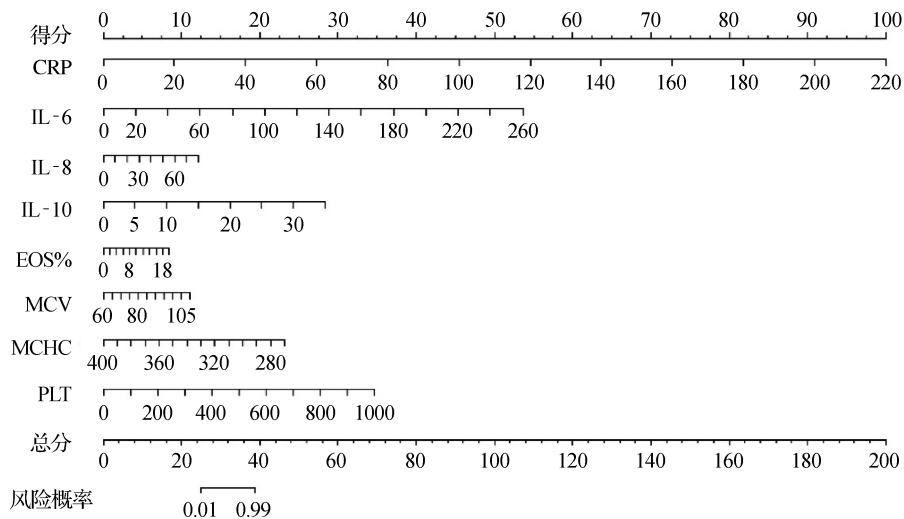
项目	ATB组(n=403)	对照组(n=175)	Z值	P值
CRP	13.60(2.53, 30.27)	1.00(0.60, 2.01)	189.349	<0.001
HAP	177.85(92.98, 251.93)	89.60(62.60, 134.50)	85.228	<0.001
IgG	12.02(9.94, 14.49)	10.88(9.53, 12.37)	22.030	<0.001
CD4 <sup>+</sup>	535.00(383.09, 734.50)	749.00(607.00, 898.00)	73.412	<0.001
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1.59(1.08, 2.10)	1.52(1.20, 1.91)	0.004	0.947
IL-1β	2.55(1.42, 6.27)	3.34(1.49, 6.25)	1.169	0.280
IL-6	10.86(4.14, 26.69)	2.51(1.26, 4.68)	181.423	<0.001
IL-8	8.64(2.32, 18.49)	2.05(1.26, 4.68)	100.869	<0.001
IL-10	2.54(1.42, 4.18)	1.15(0.85, 1.57)	128.046	<0.001
IL-17	3.75(1.64, 11.37)	1.69(1.26, 3.01)	49.670	<0.001
LYM%	23.90(16.34, 32.20)	33.50(27.70, 40.90)	90.371	<0.001
MON%	8.30(6.60, 10.50)	6.80(5.70, 8.10)	45.155	<0.001
EOS%	2.10(1.10, 3.80)	1.40(0.80, 2.40)	25.155	<0.001
MCV	89.70(85.80, 93.60)	87.70(85.20, 90.00)	23.831	<0.001
MCHC	327.00(318.00, 336.00)	345.00(337.00, 351.00)	192.500	<0.001
RDW-SD	44.30(41.70, 48.40)	39.90(38.30, 41.90)	134.877	<0.001
PLT	282.00(247.00, 333.00)	244.00(215.00, 265.00)	89.974	<0.001
PLCR	22.90(18.80, 29.10)	24.50(20.90, 29.65)	8.076	0.004
NLR	2.62(1.74, 4.28)	1.66(1.21, 2.21)	76.729	<0.001

**表 2** ATB 潜在诊断因素的多因素 logistic 回归分析  
**Tab. 2** Multifactorial logistic regression analysis of potential diagnostic factors for ATB

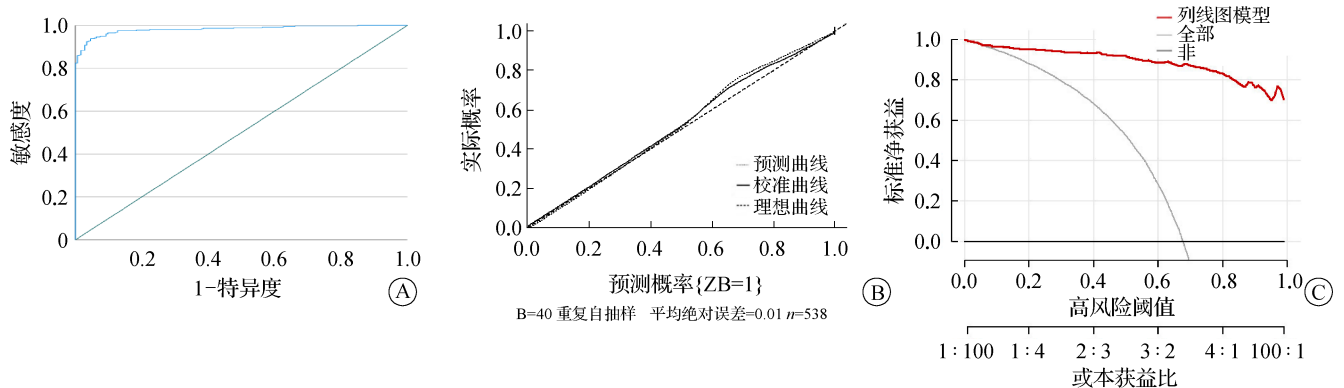
项目	$\beta$	SE	Wald	OR 值	95%CI	P 值
CRP	0.302	0.090	11.312	1.352	1.134~1.612	<0.001
HAP	-0.004	0.004	1.233	0.996	0.989~1.003	0.267
IgG	0.009	0.091	0.010	1.009	0.844~1.027	0.920
CD4 <sup>+</sup>	0.000	0.001	0.236	1.000	0.998~1.001	0.627
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	0.049	0.382	0.016	1.050	0.496~2.221	0.898
IL-1 $\beta$	-0.064	0.029	4.851	0.938	0.886~0.993	0.586
IL-6	0.153	0.062	6.122	1.165	1.032~1.315	0.013
IL-8	0.099	0.041	5.817	1.105	1.019~1.198	0.016
IL-10	0.434	0.189	5.283	1.544	1.066~2.235	0.022
IL-17	0.039	0.042	0.874	1.040	0.958~1.129	0.350
LYM%	0.055	0.051	1.150	1.056	0.956~1.168	0.284
MON%	0.077	0.080	0.910	1.080	0.922~1.264	0.340
EOS%	0.326	0.115	7.991	1.386	1.105~1.737	0.005
MCV	0.143	0.048	9.082	1.154	1.051~1.277	0.003
MCHC	-0.106	0.026	16.492	0.899	0.854~0.946	<0.001
RDW-SD	0.076	0.071	1.155	1.079	0.939~1.241	0.282
PLT	0.025	0.006	16.359	1.025	1.013~1.037	<0.001
PLCR	0.044	0.027	2.671	1.045	0.991~1.101	0.102
NLR	0.786	0.422	3.462	2.195	0.959~5.023	0.063
常量	5.574	9.912	0.316	263.395		0.574

2.4 列线图模型的建立 根据多因素 logistic 回归分析结果构建 ATB 的列线图预测模型,每项指标对应相对的分值,总分为每项指标所得分数的总和,所得分数越高,发生 ATB 的概率越大。如总分在 30~40,发生 ATB 的概率在 50%~99%。见图 3。

2.5 列线图模型的验证 根据多因素 logistic 回归分析结果绘制 ROC 曲线,结果显示,本研究中列线图模型预测 ATB 风险的曲线下面积 (AUC) 为 0.982 (95%CI: 0.973~0.991),敏感性为 93.8%,特异性为 95.4%,约登指数为 0.891 9。见图 4A。校准曲线分析结果显示,该列线图模型预测 ATB 风险概率与实际概率基本吻合。见图 4B。决策曲线分析结果显示,当列线图模型预测 ATB 风险的概率阈值为 0.05 以上的范围内模型的净收益值较高。见图 4C。



**图 3** ATB 风险预测的列线图模型  
**Fig. 3** Nomogram diagram model for ATB risk prediction



注:A 为 ROC 曲线图;B 为校准曲线图;C 为决策曲线图。

**图 4** 曲线图  
**Fig. 4** Curve

### 3 讨论

当人体感染 MTB 后,在机体免疫功能的作用下,近 10%的感染者发展为 ATB,其余 90%仅表现为结核菌素试验(PDD)阳性而不会发病。而这些潜伏在人体的 MTB 与人体免疫功能呈现此消彼长的过程,当人体免疫力下降时潜伏的 MTB 会大量繁殖,引起人体炎症反应,表现为渗出、增生和变质<sup>[10]</sup>。当机体出现炎症反应时,血液中的中性粒细胞和淋巴细胞数会出现相应的改变<sup>[11]</sup>,同时人体免疫细胞和一些非免疫性细胞(如内皮细胞、表皮细胞)被激活,合成和分泌小分子多肽或糖蛋白,产生大量的细胞因子<sup>[12]</sup>。产生的细胞因子具有多种生物学功能,如调节细胞生长、分化和成熟、免疫分化和成熟、免疫反应,宿主细胞因子水平在结核病的发病和发展中发挥关键的作用,可作为潜在的诊断 ATB 的生物标志物<sup>[13]</sup>。

本研究结果显示,经 LASSO 回归后共计筛选出 19 个危险因子,将 LASSO 回归结果进行多因素 logistic 回归筛选出 CRP、IL-6、IL-8、IL-10、EOS%、MCV、PLT、MCHC 共计 8 个独立危险因素。列线图模型中的第一个变量为 CRP,CRP 是一种非特异性炎性标志物,当 MTB 大量繁殖进入活动期,诱发炎症反应,肝脏可产生大量的 CRP 用于抵抗 MTB 的侵袭<sup>[14]</sup>。有研究表明,CRP 可作为结核病活动性的敏感指标,同时 CRP 水平升高也是住院 ATB 患者死亡的独立危险因素,当 CRP 恢复至正常水平能体现良好的治疗反应<sup>[15]</sup>。在 MTB 的刺激下,活化的巨噬细胞产生具有广泛生物学活性功能的多种细胞因子(如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-10 等),其结果既对结核病免疫产生有益作用,也可引起全身中毒症状,细胞因子的水平在 MTB 感染的不同阶段有显著差异<sup>[16]</sup>。Meier 等<sup>[17]</sup>进行了一项系统回顾总结了 34 项纳入研究的细胞因子,其中,有多达 26 种细胞因子被用作区分 ATB 的生物标志物,包括 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、干扰素诱导蛋白 10(IP-10)等。尽管个别细胞因子为 ATB 的鉴别诊断提供了相当大的潜力,但对于大多数细胞因子,研究结果是不一致的。这些结果的差异甚至截然相反的结论可能与研究设计、实验方法、统计方法、个体遗传背景、抗原类型、样本量和环境因素的差异有关<sup>[18]</sup>。因此,减少甚至消除不同研究结果之间的异质性是一个需要克服的限制。而细胞因子的组合可能是解决这个问题的一个替代方案<sup>[5]</sup>。

此外本研究中的列线图模型还纳入了 EOS%、MCV、PLT 和 MCHC 几个指标。MTB 进入机体后,机

体免疫系统防御机制被激活,嗜酸性粒细胞数量迅速增加,在外周血中的比例增加<sup>[19]</sup>。被激活的嗜酸性粒细胞释放碱性蛋白、嗜酸性粒细胞阴离子蛋白、嗜酸性粒细胞衍生神经毒素和嗜酸性粒细胞过氧化物酶等蛋白,这些蛋白对 MTB 具有直接毒性,帮助机体抵抗 MTB 的侵袭<sup>[20]</sup>。MCV 和 MCHC 可反映红细胞体积大小和异质性,MCV 增加与 MCHC 减小提示患者存在缺铁性贫血或巨幼红细胞贫血,考虑为 MTB 大量繁殖,高 MTB 负荷导致造血干细胞功能障碍、骨髓祖细胞减少以及对造血系统的显著压力。而与 ATB 患者 PLT 水平升高相关的可能机制是<sup>[21]</sup>:(1) 刺激炎症细胞合成 IL-6 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子在巨噬细胞吞噬 MTB 后,促进巨核细胞的增殖、分化和成熟,增加 PLT 合成;(2) 急性炎症期 PLT 反应性增加;(3) 机体将早期小细胞数量的逐渐增加视为 PLT 数量的增加,从而导致 PLT 水平升高。

与过去直接单因素分析或在单因素分析的基础上进行多因素 logistic 分析不同,本研究使用 LASSO 回归筛选变量后,再纳入多因素 logistic 回归分析,对于线性模型,复杂性与变量的数量直接相关,变量越多复杂程度越高。更多的变量,在拟合时往往可以得到一个看似更好的模型,但同时也存在着过度拟合的风险<sup>[22]</sup>。而 LASSO 回归的特点是在拟合广义线性模型的同时进行变量筛选和复杂度调整,有选择性的把变量放入模型从而得到更好的性能参数。从而避免了过度拟合的问题<sup>[23]</sup>。本研究在 LASSO 回归基础上进行多因素 logistic 回归分析,结果显示,随着 CRP 水平升高,发生 ATB 的风险增加;细胞因子 IL-6、IL-8、IL-10 以及血常规中 EOS%、MCV、PLT 水平升高和 MCHC 水平降低,发生 ATB 的风险随之升高。建立的列线图模型经 ROC、校准曲线检验,该列线图模型预测 ATB 风险概率与实际概率基本吻合,DCA 曲线提示该模型临床效能好,具有一定的临床价值。

本研究在 LASSO 回归分析和多因素 logistic 回归分析的基础上建立了 ATB 的列线图风险预测模型,既纳入了血常规,也囊括了细胞因子、淋巴细胞等,有助于全面反映机体的免疫功能状况,有效弥补了痰培养周期长以及核酸检测使用不便的问题。并根据模型计算出 ATB 的患病风险,对于 ATB 的早期防治提供一定的思路和方法。

综上所述,随着 CRP、IL-6、IL-8、IL-10、EOS%、MCV、PLT 水平升高和 MCHC 水平降低,发生 ATB 的风险随之升高。根据上述因素建立的列线图预测模型可用于 ATB 的早期筛查,但由于纳入的指标特异性

低,部分指标在其他感染,如病毒感染、恶性肿瘤、其他细菌感染中均会有所变化,因此在临床使用时应结合PDD实验等一起使用,本研究结果仅可用于辅助诊断,最终还需通过病理检查等明确诊断。

利益冲突 无

#### 参考文献

- [1] Petrilli JD, Araújo LE, da Silva LS, et al. Whole blood mRNA expression-based targets to discriminate active tuberculosis from latent infection and other pulmonary diseases [J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 22072.
- [2] 梁晨,于佳佳,唐神结.世界卫生组织《全球结核病报告 2022》解读[J].*诊断学理论与实践*,2023,22(1):21-30.  
Liang C, Yu JJ, Tang SJ. Interpretation of the global tuberculosis report 2022 by World Health Organization [J]. *J Diagn Concepts Pract*, 2023, 22(1): 21-30.
- [3] Gao J, Zhang Y, Wang X, et al. Active screening for tuberculosis among high-risk populations in high-burden areas in Zhejiang Province, China[J]. *Public Health*, 2024, 226: 138-143.
- [4] Zimmer AJ, Schumacher SG, Södersten E, et al. A novel blood-based assay for treatment monitoring of tuberculosis[J]. *BMC Res Notes*, 2021, 14(1): 247.
- [5] Wang S, Li Y, Shen YJ, et al. Screening and identification of a six-cytokine biosignature for detecting TB infection and discriminating active from latent TB[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 1-13.
- [6] Li K, Liu SX, Yang CY, et al. A routine blood test-associated predictive model and application for tuberculosis diagnosis: a retrospective cohort study from northwest China [J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(7): 2993-3007.
- [7] Nakao M, Muramatsu H, Arakawa S, et al. Immunonutritional status and pulmonary cavitation in patients with tuberculosis: a revisit with an assessment of neutrophil/lymphocyte ratio[J]. *Respir Investig*, 2019, 57(1): 60-66.
- [8] La Jeon Y, Lee WI, Kang SY, et al. Neutrophil-to-monocyte-plus-lymphocyte ratio as a potential marker for discriminating pulmonary tuberculosis from nontuberculosis infectious lung diseases[J]. *Lab Med*, 2019, 50(3): 286-291.
- [9] 邓国防,路希维.肺结核活动性判断规范及临床应用专家共识[J].*中国防痨杂志*,2020,42(4):301-307.  
Deng GF, Lu XW. Expert consensus on a standard of activity judgment of pulmonary tuberculosis and its clinical implementation [J]. *Chin J Antituberc*, 2020, 42(4): 301-307.
- [10] García-Bengoa M, Meurer M, Goethe R, et al. Role of phagocyte extracellular traps during *Mycobacterium tuberculosis* infections and tuberculosis disease processes [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 983299.
- [11] Fritschi N, Vaezipour N, Buettcher M, et al. Ratios from full blood count as markers for TB diagnosis, treatment, prognosis: a systematic review[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2023, 27(11): 822-832.
- [12] Gong WP, Wu XQ. Differential diagnosis of latent tuberculosis infection and active tuberculosis: a key to a successful tuberculosis control strategy [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 745592.
- [13] Diatlova A, Linkova N, Lavrova A, et al. Molecular markers of early immune response in tuberculosis: prospects of application in predictive medicine [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13261.
- [14] 严建新,黄林瑶,江天.C-反应蛋白/白蛋白比值、单核细胞/淋巴细胞比值在肺结核患者中的应用价值[J].*中国卫生检验杂志*, 2022, 32(16):2016-2019.  
Yan JX, Huang LY, Jiang T. Application value of C-reactive protein/albumin ratio and monocyte/lymphocyte ratio in patients with pulmonary tuberculosis [J]. *Chin J Health Lab Technol*, 2022, 32(16): 2016-2019.
- [15] Kobayashi N, Tanaka K, Muraoka S, et al. Influence of age, IGRA results, and inflammatory markers on mortality in hospitalized tuberculosis patients [J]. *J Infect Chemother*, 2024, 30(1): 48-52.
- [16] 王侠,陆军,胡韵,等.辅助性T细胞分泌的细胞因子在结核病中的作用研究进展[J].*中华医院感染学杂志*,2022,32(12):1911-1916.  
Wang X, Lu J, Hu Y, et al. Research progress on role of cytokines secreted by helper T cells in tuberculosis [J]. *Chin J Nosocomiology*, 2022, 32(12): 1911-1916.
- [17] Meier NR, Jacobsen M, Ottenhoff THM, et al. A systematic review on novel *Mycobacterium tuberculosis* antigens and their discriminatory potential for the diagnosis of latent and active tuberculosis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2476.
- [18] Rambaran S, Naidoo K, Lewis L, et al. Effect of inflammatory cytokines/chemokines on pulmonary tuberculosis culture conversion and disease severity in HIV-infected and-uninfected individuals from South Africa [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 641065.
- [19] Baluku JB, Anguzu GT, Bongomin F, et al. Absolute eosinophil count correlates with temperature and CD4 count independently of HIV infection among tuberculosis patients [J]. *Tropical Med Int Health*, 2020, 25(9): 1079-1084.
- [20] Moideen K, Kumar NP, Nair D, et al. Heightened systemic levels of neutrophil and eosinophil granular proteins in pulmonary tuberculosis and reversal following treatment [J]. *Infect Immun*, 2018, 86(6): e00008-18.
- [21] Unsal E, Aksaray S, Köksal D, et al. Potential role of interleukin 6 in reactive thrombocytosis and acute phase response in pulmonary tuberculosis [J]. *Postgrad Med J*, 2005, 81(959): 604-607.
- [22] Lim SL, Ong PS, Khor CG. Multifocal osteoarticular tuberculosis in a systemic lupus erythematosus (SLE) patient: a rarity or an underdiagnosed condition? [J]. *Mod Rheumatol Case Rep*, 2020, 4(2): 237-242.
- [23] 蔡玉郭,郑永利,何敏,等.基于LASSO回归的膝关节结核早期诊断模型的构建及验证[J].*中国防痨杂志*,2023,45(3):297-304.  
Cai YG, Zheng YL, He M, et al. Construction and validation of early diagnosis model of knee joint tuberculosis based on LASSO regression [J]. *Chin J Antituberc*, 2023, 45(3): 297-304.

收稿日期:2023-07-11 修回日期:2023-12-09 编辑:王宇