

网络出版时间: 2025-03-17 10:18:22 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20250314.1614.018>

◇临床医学研究◇

基于 CD161 构建肺结核的临床诊断模型

张莹^{1,2} 张志苏³ 施自伦² 赵 飒⁴ 邢应如^{5,6}

(¹ 安徽理工大学医学院 淮南 232001; ² 安徽理工大学附属肿瘤医院检验科 淮南 232035;

³ 安徽理工大学附属东方医院集团总医院检验科 淮南 232001; ⁴ 安徽理工大学第一附属医院甲乳外科, 淮南 232000; ⁵ 上海市浦东新区人民医院输血科 上海 201299; ⁶ 安徽理工大学工业粉尘深度净化与职业健康安全安徽省普通高校重点实验室 淮南 232001)

摘要 目的 构建临床诊断模型区分肺结核与非结核性肺病。方法 收集 258 例呼吸系统疾病的患者信息,通过 R 软件采用随机数种子的方式分为训练集 152 例,测试集 106 例,比例为 6:4。根据患者诊断是否为肺结核将训练集分为结核组 95 例和非结核组 57 例,测试集分为结核组 65 例和非结核组 41 例。根据多因素 Logistic 回归分析确定肺结核影响因素并构建诊断模型,采用受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线及临床决策曲线(DCA)评估诊断模型的预测价值和临床实用性。结果 CD161⁺% (OR=0.768; 95% CI 0.697~0.845; $P<0.001$)、AST (OR=0.961; 95% CI 0.930~0.993; $P=0.019$)、吸烟史 (OR=3.181; 95% CI 1.149~8.804; $P=0.026$) 是肺结核发生的独立影响因素。在训练集和测试集中,ROC 曲线下面积(AUC)达到了 0.870 (95% CI 0.816~0.924) 和 0.887 (95% CI 0.827~0.948), Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果显示,拟合度较好(训练集 $\chi^2=6.213$, $P=0.623$; 测试集 $\chi^2=6.197$, $P=0.625$)。DCA 表明该模型对肺结核发生概率诊断具有较好的参考意义。结论 利用 CD161⁺%、AST、吸烟史构建诊断模型具有一定的诊断性能,便于临床快速区别肺结核与非结核性肺病。

关键词 肺结核; 非结核性肺病; CD161⁺%; 流式细胞术; 诊断模型; 列线图

中图分类号 R 446

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2025)03-0515-09

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.03.018

结核病是由结核分枝杆菌感染的一种慢性传染性疾病^[1]。及时诊断和治疗可达到较高的临床治愈率,但在临床中,肺结核与非结核性肺病的鉴别诊断仍然是一个棘手的问题。肺结核的诊断主要依靠影像学、传统细菌学、分子诊断等技术。非结核性肺病主要通过影像学、痰培养及血清学指标。但是一些不典型的肺结核患者与其他呼吸系统疾病常难以区分,导致高漏诊率及误诊率。探寻准确的血液生物标志物和诊断方法对快速发现和诊断肺结核有重

要价值。Th17 细胞作为一种辅助性 T 细胞分泌白细胞介素 17A (interleukin-17A, IL-17A) 和 IL-17F 两种前炎症因子在抑制结核的繁殖中起到重要作用^[2]。CD161 被认为是 Th17 细胞的标志物,在淋巴细胞上广泛表达^[3-4]。研究^[5]发现,肺结核活动期患者 CD161⁺CD3⁺/CD3⁺ 百分比(CD161⁺%) 水平显著下降,可有效与健康人群区分。该研究旨在探讨 CD161 在肺结核与非结核性肺病中的诊断价值,并联合广泛的生物标志物构建临床诊断模型,从而为结核患者的早期诊断提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性分析 2021 年 5 月—2023 年 4 月在安徽理工大学附属肿瘤医院呼吸科收治的符合纳排标准的 258 例呼吸系统疾病的患者资料,其中结核性肺病患者(结核组) 160 例,男性 122 例,女性 38 例,年龄 26~101 岁,中位年龄 57 岁;非结核性肺病患者(非结核组,其中实质病变 48 例,炎症病变 50 例) 98 例,男性 62 例,女性 36 例,年龄 25~80 岁,中位年龄 62 岁。通过 R 软件采用随机数种

2024-07-06 接收

基金项目: 安徽省卫生健康科研项目(省财政支持项目)(编号: AH-WJ2023A10015); 安徽省高校自然科学研究重大项目(编号: 2023AH040405); 工业粉尘深度净化与职业健康安全安徽省普通高校重点实验室项目(编号: AYZJSGXLK202202006); 淮南市科技基金项目(编号: 2021A254)

作者简介: 张莹,女,主管检验师;

邢应如,男,主任医师,通信作者, E-mail: xingyingru@shpd-ph.com;

施自伦,男,副主任医师,通信作者, E-mail: 154884033@qq.com

子的方式将患者分为训练集 152 例和测试集 106 例,比例 6:4。将训练集分为结核组 95 例和非结核组 57 例,测试集分为结核组 65 例和非结核组 41 例。本研究经安徽理工大学附属肿瘤医院医学研究伦理委员会批准,伦理编号为 2021001。

1.1.1 纳入标准 ① 初治肺结核患者,符合肺结核的诊断标准^[6];② 诊断为除结核以外的非结核性肺部疾病;③ 患者及家属均签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 ① 相关临床信息不完整的患者;② 严重心肝肾等器官功能不全;③ 排除肺外结核、非结核分枝杆菌感染病例。

1.2 研究方法

1.2.1 受试者一般资料收集 准确记录所有受试患者性别、年龄、职业、饮酒史、吸烟史、高血压史、糖尿病史。

1.2.2 实验室生化指标检测 晨起空腹采集患者静脉血 4 ml,在 3 200 r/min 转速下离心处理 8 min,然后采集上清液检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLOB)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)。检测仪器及试剂为全自动生化分析仪及配套生化试剂(美国贝克曼库尔特 AU5800)。所有操作均严格遵照实验室标准操作规程进行检测。

1.2.3 实验室血常规指标检测 晨起空腹采集患者 EDTA-K₂ 抗凝外周血 2 ml,检测白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEU)、淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYM)、单核细胞计数(monocyte count, MONO)、血小板计数(platelet count, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, HB)、红细胞分布宽度 CV(red blood cell distribution width-CV, RDW-CV)、平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)。检测仪器及试剂为全自动血常规仪及配套试剂(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司, CAL8000)。中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、单核细胞/淋巴细胞比值(monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、(中性粒细胞+单核细胞)/淋巴细胞比值(neutrophil-monocyte to lymphocyte ratio, NMLR)为计算所得。所有操作均严

格遵照实验室标准操作规程进行检测。

1.2.4 流式细胞术检测 采集患者 EDTA-K₂ 抗凝外周血 100 μ l,加入抗 CD3-PerCP(美国 BD 公司,货号 652831)、抗 CD4-FITC(美国 BD 公司,货号 555346)、抗 CD161-APC(美国 BD 公司,货号 550968)抗体各 10 μ l 进行细胞膜表面染色,室温避光孵育 15 min,加入红细胞裂解液(中生苏州,货号 BW01-250) 2 ml,混合均匀,避光放置 5 min,最后经 2 000 r/min 离心 5 min。离心后倒掉上清液,加入 2 ml 磷酸盐缓冲液(PBS)溶液,2 000 r/min 离心 5 min。弃掉上清液,加入 400 μ l PBS 混匀,采用 FACS Canto II 流式细胞仪(美国 BD 公司)上机检测 CD161⁺%、CD3⁺%、CD4⁺%。所有操作均严格遵照实验室标准操作规程进行检测。

1.3 统计学处理 采用 R 软件(版本 4.2.1)和 IBM SPSS(版本 27)进行数据分析。连续变量符合正态分布采用 t 检验用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布采用 Wilcoxon 秩和检验用中位数(四分位数)表示,分类变量采用卡方检验用频数(%)表示。为了研究肺结核发生的独立因素,使用单因素 Logistic 回归分析来评估训练集中的每一个变量,对与肺结核发生相关的所有变量($P < 0.05$)进行多因素 Logistic 回归分析,根据独立诊断因素进行模型构建采用列线图进行可视化。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC)评价列线图对训练集和测试集患者发生肺结核风险的预测价值;通过 Hosmer-Lemeshow 校准曲线检验拟合优度;以决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估列线图临床实用性。 P 值为双侧,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 训练集结核组与非结核组临床资料比较 该研究列出 152 例训练集患者的临床特征,其中结核组 95 例,非结核组 57 例。在 CD3⁺%、CD161⁺%、ALT、AST、ALP、FPG、WBC、NEU、吸烟史比较中差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。流式细胞术检测细胞亚群设门示意图,见图 1。

2.2 训练集中影响肺结核发生的单因素和多因素 Logistic 回归分析 患者疾病发生(结核组 = 1,非结核组 = 0)作为因变量,将变量逐步进行 Logistic 回归分析,单因素分析结果显示,训练集中结核组与非结核组在 CD3⁺%、CD161⁺%、AST、WBC、NEU、吸烟史指标比较中差异均有统计学意义($P < 0.05$),

表1 训练集结核组与非结核组临床特征的比较 [$M(Q_1, Q_3)$ $\bar{x} \pm s$ $n(\%)$]Tab.1 Comparison of clinical features between the tuberculosis group (TB Group) and non-tuberculosis group (Non-TB Group) in the training set [$M(Q_1, Q_3)$ $\bar{x} \pm s$ $n(\%)$]

Variable	Non-TB group ($n = 57$)	TB group ($n = 95$)	$t/Z/\chi^2$ value	P value
CD3 ⁺ %	50.20 (38.35 60.75)	61.10 (49.30 70.40)	-4.013	<0.001
CD4 ⁺ %	48.64 $\pm$ 11.66	51.59 $\pm$ 11.38	-1.532	0.128
CD161 ⁺ %	30.10 (27.35 32.55)	20.70 (17.60 27.40)	-6.666	<0.001
TP(g/L)	70.57 $\pm$ 9.96	68.49 $\pm$ 7.73	1.441	0.152
ALB(g/L)	38.71 (32.97 44.27)	39.00 (34.15 42.45)	-0.116	0.908
ALOB(g/L)	30.63 (27.02 35.44)	28.76 (25.50 33.35)	-1.361	0.174
ALT(U/L)	19.00 (13.00 28.50)	15.00 (10.00 25.00)	-2.435	0.015
AST(U/L)	22.00 (15.00 30.00)	18.00 (14.00 22.00)	-2.629	0.009
GGT(U/L)	24.00 (16.00 48.00)	28.00 (17.00 62.00)	-0.331	0.740
ALP(U/L)	80.00(66.50 117.50)	102.00 (84.00 127.00)	-2.712	0.007
FPG(mmol/L)	5.74 (5.10 7.82)	5.10 (4.53 6.19)	-2.685	0.007
WBC($\times 10^9$ /L)	7.86 (5.45 11.12)	6.77 (5.31 8.78)	-1.990	0.047
NEU($\times 10^9$ /L)	5.46 (3.42 9.28)	4.13 (3.17 6.64)	-1.979	0.048
LYM($\times 10^9$ /L)	1.44 (1.07 1.81)	1.41 (0.90 1.83)	-0.662	0.508
MONO($\times 10^9$ /L)	0.49 (0.33 0.86)	0.53 (0.40 0.75)	-0.432	0.666
HB(g/L)	127.00 (113.50 142.00)	123.00 (103.00 139.00)	-0.994	0.320
MCV(fL)	92.50 (88.35 96.35)	90.80 (88.10 95.10)	-1.167	0.243
RDW-CV%	13.40 (12.90 14.45)	13.40 (12.80 14.50)	-0.527	0.598
PLT($\times 10^9$ /L)	240.00 (171.50 308.50)	268.00 (188.00 333.00)	-1.264	0.206
Age(years)	61.00 (57.00 67.00)	56.00 (44.00 68.00)	-1.945	0.052
NLR	4.03 (2.19 6.92)	3.21 (2.15 6.45)	-1.010	0.312
MLR	0.37 (0.24 0.55)	0.39 (0.25 0.65)	-1.165	0.244
PLR	179.02 (112.82 258.16)	178.16 (134.08 313.04)	-0.892	0.372
NMLR	4.45 (2.47 7.03)	3.86 (2.39 7.14)	-0.862	0.389
Occupation			0.002	0.965
Farmer	20 (13.20)	33 (21.70)		
Non-Farmer	37 (24.30)	62 (40.80)		
Smoking			12.004	<0.001
No	35 (23.00)	31 (20.40)		
Yes	22 (14.50)	64 (42.10)		
Drinking			3.016	0.082
No	41 (27.00)	55 (36.20)		
Yes	16 (10.50)	40 (26.30)		
Gender			0.486	0.486
Male	39 (25.70)	70 (46.10)		
Female	18 (11.80)	25 (16.40)		
Hypertension			2.316	0.128
No	38 (25.00)	74 (48.70)		
Yes	19 (12.50)	21 (13.80)		
Diabetes			0.200	0.654
No	45 (29.60)	72 (47.40)		
Yes	12 (7.90)	23 (15.10)		

见表2。将影响肺结核发生的单因素代入多因素 Logistic 回归分析方程后,结果显示,CD161⁺ %、AST 和吸烟史是影响肺结核发生的独立影响因素($P < 0.05$),见表3。

2.3 列线图诊断模型的构建 根据上述 Logistic 回归分析结果,计算相应的回归系数,建立诊断模型方程: $\text{Log}(P) = -7.952 - 0.264 \times \text{CD161}^+ \% - 0.04 \times$

$\text{AST} + 1.157 \times \text{吸烟史}$ (吸烟史: Yes = 1, No = 0),诊断数学模型用诺模图可视化。将各变量的分数相加得到总分,通过总分向下绘制一条垂直线可得出肺结核发生概率,见图2。

2.4 列线图诊断模型回代 通过多因素分析得到的 CD161⁺ %、AST、吸烟史构建 Logistic 回归模型进行 ROC 分析,来实现联合指标的效果。以1 - 特异

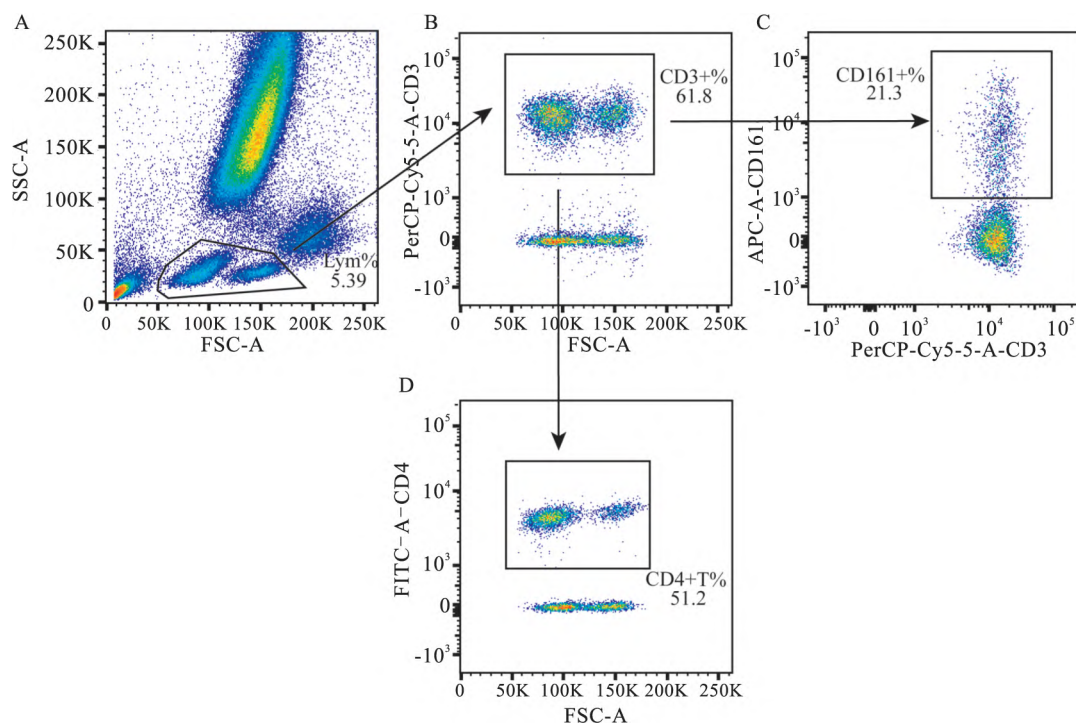


图1 流式细胞术检测细胞亚群设门示意图

Fig.1 Schematic diagram of gating for cell subpopulation detection by flow cytometry

A: Lymphocytes were gated based on FSC-A and SSC-A; B: T lymphocytes were gated based on FSC-A and PerCP-CD3; C: CD161⁺ T cells were gated based on PerCP-CD3 and APC-CD161; D: CD4⁺ T cells were gated based on FSC-A and FITC-CD4.

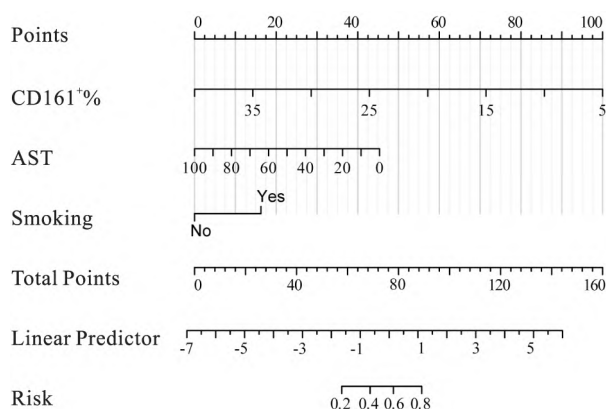


图2 预测肺结核发生风险的列线图诊断模型建立

Fig.2 Establishment of the nomogram diagnostic model for predicting the risk of pulmonary tuberculosis occurrence

度为横坐标,灵敏度为纵坐标。通过逐步调整阈值并计算不同点上的灵敏度和特异度来得到曲线上的多个坐标点,同时以肺结核发生作为状态变量,以CD161⁺%、AST、吸烟史作为检验变量,绘制ROC曲线,对构建的列线图进行验证,结果显示,该诊断模型的AUC为0.870(95%CI 0.816~0.924),优于任何单变量,模型的灵敏度为68.4%,特异度为

93.0%,见表4、图3A。绘制该诊断模型的校准曲线,横坐标为模型预测概率,纵坐标为实际观测概率,3条曲线分别为预测曲线、校准曲线、理想曲线,越贴近对角线说明拟合情况越好。Hosmer-Lemeshow拟合优度检验结果显示,拟合度较好($\chi^2 = 6.213$, $P = 0.623$),见图3B。

2.5 列线图诊断模型内部测试 将同期收治106例患者包括结核组65例和非结核组41例进行内部测试,训练集与测试集两组患者一般临床资料差异无统计学意义,见表5。经分析测试集AUC为0.887(95%CI 0.827~0.948),Hosmer-Lemeshow拟合优度检验结果显示,拟合度较好($\chi^2 = 6.197$, $P = 0.625$),见图4。

2.6 列线图诊断模型的临床收益分析 DCA评估列线图诊断模型的临床净收益,结果显示,在不同的阈值概率下,该模型具有令人满意的正净效益,表明该模型对肺结核发生概率诊断具有较好的参考意义,见图5。

3 讨论

在这项研究中,通过整合临床资料开发并验证

表 2 训练集中肺结核相关因素的单因素 Logistic 回归分析

Tab.2 Univariate Logistic regression analysis of factors associated with pulmonary tuberculosis in the training set

Variable	Univariate Logistic analysis	
	OR(95% CI)	P value
CD3 + %	1.053 (1.026 – 1.081)	<0.001
CD4 + %	1.023 (0.993 – 1.053)	0.128
CD161 + %	0.806 (0.750 – 0.867)	<0.001
TP	0.972 (0.936 – 1.011)	0.154
ALB	1.005 (0.959 – 1.054)	0.831
ALOB	0.960 (0.920 – 1.003)	0.067
ALT	0.983 (0.962 – 1.004)	0.111
AST	0.973 (0.951 – 0.996)	0.019
GGT	0.999 (0.991 – 1.007)	0.753
ALP	1.004 (0.997 – 1.011)	0.278
FPG	0.901 (0.793 – 1.025)	0.112
WBC	0.876 (0.795 – 0.966)	0.008
NEU	0.868 (0.783 – 0.961)	0.006
LYM	0.912 (0.600 – 1.388)	0.669
MONO	1.041 (0.345 – 3.144)	0.943
HB	0.996 (0.981 – 1.011)	0.583
MCV	0.982 (0.937 – 1.029)	0.453
RDW-CV%	0.924 (0.784 – 1.090)	0.349
PLT	1.001 (0.998 – 1.004)	0.549
Age	0.978 (0.955 – 1.002)	0.078
NLR	0.952 (0.890 – 1.018)	0.149
MLR	2.697 (0.850 – 8.563)	0.092
PLR	1.001 (0.999 – 1.003)	0.372
NMLR	0.958 (0.901 – 1.019)	0.172
Occupation		0.965
Farmer	1	
Non-Farmer	0.985 (0.495 – 1.961)	
Smoking		<0.001
No	1	
Yes	3.284 (1.657 – 6.511)	
Drinking		0.084
No	1	
Yes	1.864 (0.919 – 3.779)	
Gender		0.486
Male	1	
Female	0.774 (0.376 – 1.592)	
Hypertension		0.130
No	1	
Yes	1.762 (0.846 – 3.669)	
Diabetes		0.655
No	1	
Yes	1.198 (0.543 – 2.642)	

了用于诊断肺结核在肺部疾病中发生概率的列线图。开发该模型为临床提供了一种工具,帮助临床医师及时区别肺结核与非结核性肺病,这对于早期辅助诊断、治疗计划快速制定和患者沟通起到了重要的作用。为了使构建的模型在临床环境使用过程中更加方便,选择使用以图形方式可视化风险诊断模型的诺模图。诺模图是由肺结核患者的独立影响

表 3 训练集中肺结核相关因素的多因素 Logistic 回归分析

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of factors associated with pulmonary tuberculosis in the training set

Variable	Multivariate Logistic analysis	
	OR (95% CI)	P value
CD3 + %	1.010 (0.973 – 1.048)	0.617
CD161 + %	0.768 (0.697 – 0.845)	<0.001
AST	0.961 (0.930 – 0.993)	0.019
WBC	1.204 (0.699 – 2.075)	0.504
NEU	0.692 (0.388 – 1.233)	0.212
Smoking		0.026
No	1	
Yes	3.181 (1.149 – 8.804)	

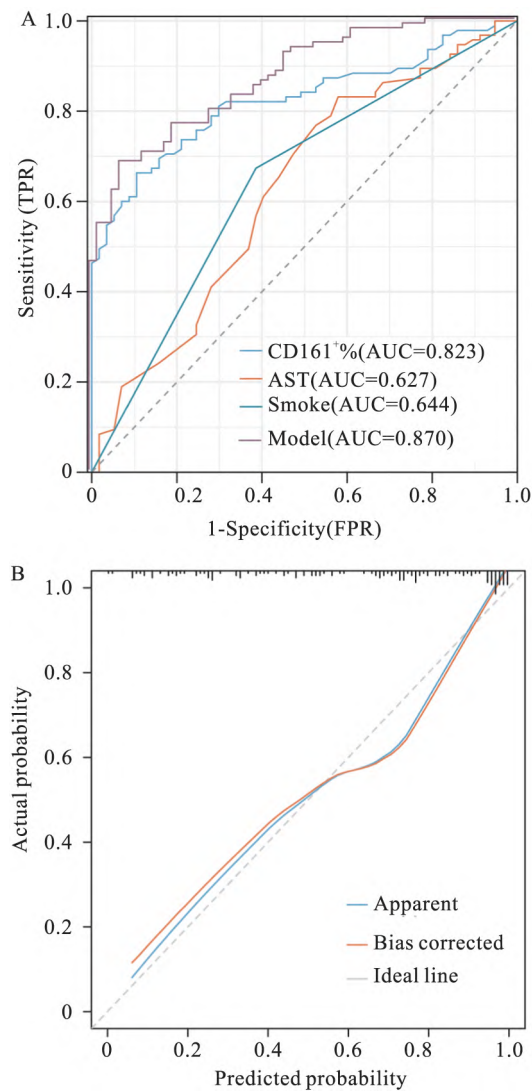


图 3 列线图在训练集中估计肺结核发生诊断性能的有效性
Fig.3 Validation of the diagnostic performance of the nomogram for estimating the occurrence of pulmonary tuberculosis in the training set

A: ROC curve of the training set based on the multivariate and diagnostic model; B: Calibration curve of the training set based on the diagnostic model.

表4 基于多因素和诊断模型的训练集中的 ROC 诊断特性

Tab.4 ROC diagnostic characteristics of the training set based on the multivariate diagnostic model

Variable	AUC	95% CI	Cut-off	Youden's index	Sensitivity	Specificity
CD161 + %	0.823	0.759 – 0.888	23.90	0.558	0.663	0.895
AST	0.627	0.534 – 0.721	25.50	0.253	0.832	0.421
Smoking	0.644	0.564 – 0.723	0.50	0.288	0.674	0.614
Model	0.870	0.816 – 0.924	1.02	0.614	0.684	0.930

表5 训练集与测试集临床特征比较 [$M(Q_1, Q_3)$ $\bar{x} \pm s$ $n(\%)$]Tab.5 Comparison of clinical characteristics between training set and test set [$M(Q_1, Q_3)$ $\bar{x} \pm s$ $n(\%)$]

Variable	Training set ($n = 152$)	Test set ($n = 106$)	$t/Z/\chi^2$ value	P value
CD3 + %	56.15 (45.65 65.70)	56.75 (45.83 66.43)	-0.235	0.814
CD4 + %	50.48 $\pm$ 11.53	53.26 $\pm$ 12.44	-1.844	0.066
CD161 + %	26.10 (19.55 31.03)	25.60 (19.30 29.85)	-0.700	0.484
TP(g/L)	69.09 (62.77 74.91)	70.24 (64.47 74.41)	-0.460	0.646
ALB(g/L)	38.99 (33.91 42.87)	39.68 (34.61 43.58)	-0.836	0.403
ALOB(g/L)	29.45 (26.33 34.54)	30.44 (26.14 33.73)	-0.131	0.895
ALT(U/L)	17.00 (11.00 27.00)	15.00 (10.00 21.00)	-1.684	0.092
AST(U/L)	18.50 (14.00 26.00)	19.00 (13.75 24.00)	-0.646	0.518
GGT(U/L)	26.50 (16.25 59.00)	25.00 (16.00 41.50)	-1.329	0.184
ALP(U/L)	99.00 (76.00 126.00)	93.00 (70.75 115.25)	-1.446	0.148
FPG(mmol/L)	5.21 (4.73 6.65)	5.19 (4.60 6.31)	-0.730	0.465
WBC($\times 10^9$ /L)	7.11 (5.34 10.03)	6.88 (5.16 8.92)	-1.396	0.163
NEU($\times 10^9$ /L)	4.71 (3.20 7.13)	4.49 (3.23 6.79)	-0.757	0.449
LYM($\times 10^9$ /L)	1.42 (0.95 1.81)	1.28 (1.04 1.84)	-0.308	0.758
MONO($\times 10^9$ /L)	0.53 (0.38 0.77)	0.47 (0.32 0.66)	-0.166	0.097
HB(g/L)	122.72 $\pm$ 22.53	120.46 $\pm$ 22.13	0.799	0.425
MCV(fL)	91.10 (88.20 95.40)	91.95 (88.28 94.60)	-0.006	0.995
RDW-CV%	13.40 (12.80 14.50)	13.30 (12.80 14.60)	-0.136	0.892
PLT($\times 10^9$ /L)	251.50 (180.00 324.25)	226.50 (180.00 291.00)	-1.382	0.167
Age(years)	59.00 (49.00 67.00)	63.00 (49.00 70.00)	-1.245	0.213
NLR	3.75 (2.15 6.46)	3.23 (2.39 5.29)	-0.702	0.483
MLR	0.38 (0.25 0.62)	0.38 (0.25 0.51)	-0.816	0.415
PLR	178.59 (131.11 283.16)	168.86 (122.65 243.25)	-0.791	0.429
NMLR	4.15 (2.39 7.11)	3.65 (2.68 5.81)	-0.739	0.461
Occupation			1.624	0.202
Farmer	53 (20.50)	29 (11.20)		
Non-Farmer	99 (38.40)	77 (29.80)		
Smoking			1.088	0.297
No	66 (25.60)	53 (20.50)		
Yes	86 (33.30)	53 (20.50)		
Drinking			0.400	0.527
No	96 (37.20)	71 (27.50)		
Yes	56 (21.70)	35 (13.60)		
Gender			0.028	0.867
Male	109 (42.20)	75 (29.10)		
Female	43 (16.70)	31 (12.00)		
Hypertension			0.269	0.604
No	112 (43.40)	75 (29.10)		
Yes	40 (15.50)	31 (12.00)		
Diabetes			0.063	0.801
No	117 (45.30)	83 (32.20)		
Yes	35 (13.60)	23 (8.90)		

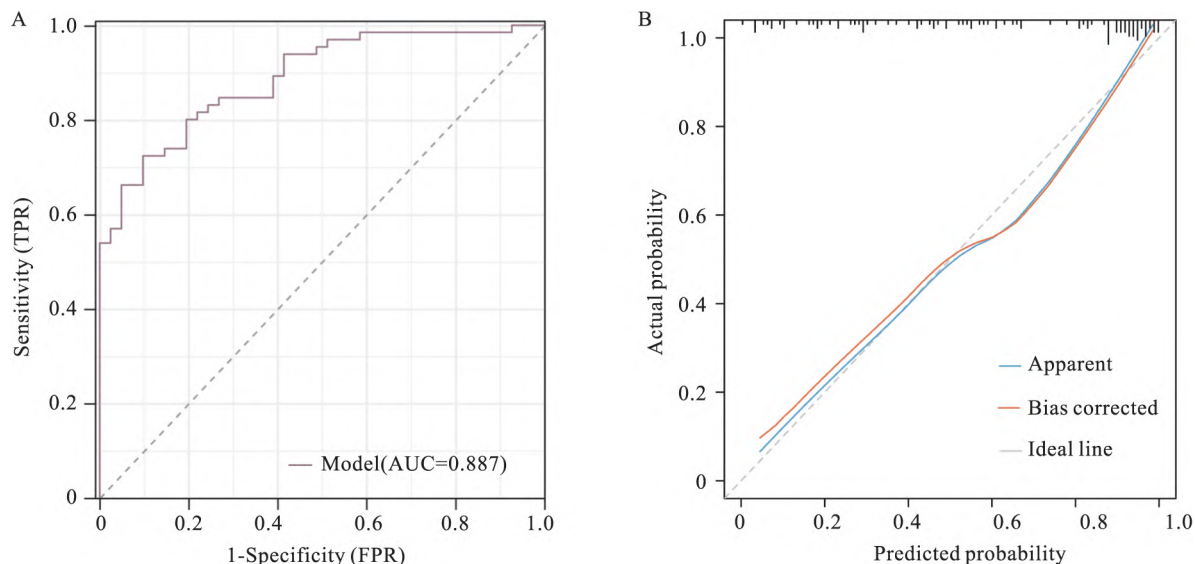


图4 列线图在测试集中估计肺结核发生诊断性能的有效性

Fig. 4 Validation of the diagnostic performance of the nomogram for estimating the occurrence of pulmonary tuberculosis in the test set

A: ROC curve of the test set based on the diagnostic model; B: Calibration curve of the test set based on the diagnostic model.

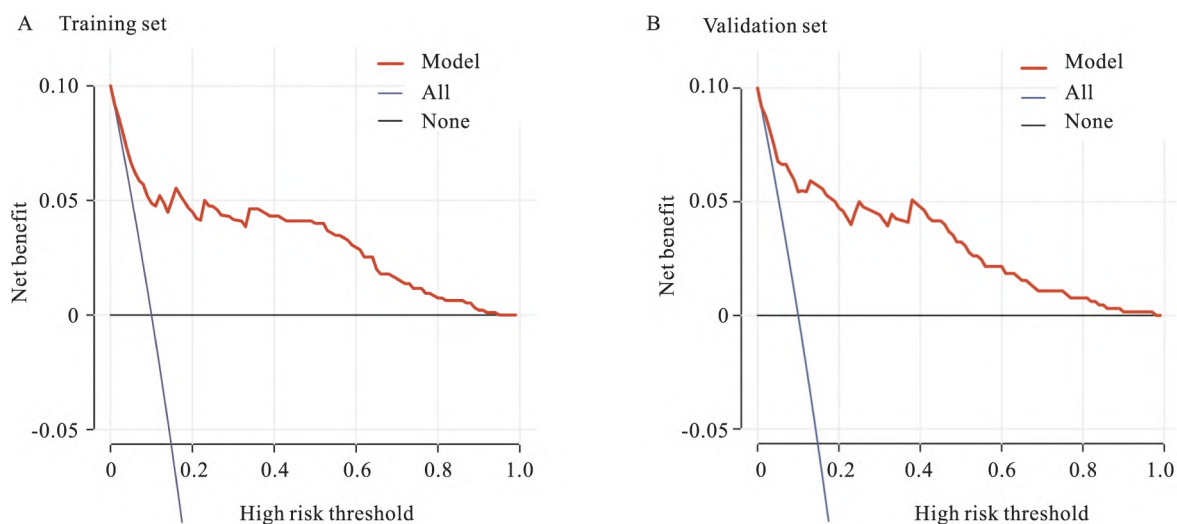


图5 列线图诊断模型的 DCA 分析

Fig. 5 DCA analysis of the nomogram diagnostic model figure

A: DCA curve of the training set based on the diagnostic model; B: DCA curve of the test set based on the diagnostic model; Note: The red line represents the clinical diagnostic prediction model, the blue line represents the assumption that all patients have tuberculosis, and the black line represents the assumption that no patients have tuberculosis; The y-axis of the curve indicates the standard net benefit of using the developed model or the two extreme methods (all or none); while the x-axis represents different threshold probabilities with potential cost-benefit ratios.

因素组合而成的。最初,使用单因素 Logistic 回归分析训练集中结核组与非结核组患者临床特征。单因素回归分析表明,CD3⁺%、CD161⁺%、AST、WBC、NEU、吸烟史与肺结核发生显著相关($P < 0.05$)。随后,将上述变量整合到多因素 Logistic 回归分析中,显示 CD161⁺%、AST、有吸烟史是肺结核发生的独立影响因素($P < 0.05$)。此外,该研究通过测试

集对该模型进行了验证。对于诊断肺结核,训练集中的 AUC 为 0.870,测试集中的 AUC 为 0.887。随后通过校准曲线验证其临床意义,DCA 进一步证实了其临床实用性。

肺结核长期以来对人类健康构成严重威胁,也是影响国家公共负担的疾病之一^[7]。因此在疾病评估的早期阶段区分结核病以防止肺结核的传播显

得非常重要。这项研究的结果表明,CD161⁺%、AST、有吸烟史可以提供重要的线索,为临床早期区分结核病和非结核性肺病提供依据。

Zhang et al^[8] 研究显示 NLR 和 NMLR 在区分儿童结核病与其他下呼吸道感染中具有应用价值。本研究也引入了这几个变量,但是成年人中肺结核组与非结核性肺病组中差异无统计学意义。可能与年龄、地区差异有关,今后可以选择更多的样本进行验证。

结核菌作为一种胞内致病菌,主要侵犯机体细胞免疫,其中 T 淋巴细胞在吞噬结核菌起到了重要作用^[9]。CD161 是一种 C 型凝集素样的 II 型跨膜蛋白,由 KLRB1 基因编码,在大多数自然杀伤细胞和 T 细胞上表达。CD161⁺ T 细胞在产生细胞因子能力方面显著高于 CD161⁻ T 细胞,这可能对它们在免疫反应中的功能特性有重要影响^[10]。CD161 又被广泛认为是 Th17 谱系的标志物,在循环和肠道驻留的 CD161⁺ CD4⁺ T 细胞中发现了具有 Th17 相关特征的细胞^[11]。有关报道^[12]指出 CD161 构建网络模型在菌阴性肺结核具有重要的参考意义。

吸烟对肺结核的影响是多方面的,并且有显著的负面作用。首先吸烟可以增加感染结核分枝杆菌的风险,其次吸烟不仅是肺结核发病的一个独立危险因素,还可能增加患结核病的风险并影响肺结核的治疗效果^[13]。

该研究通过 CD161⁺%、AST、吸烟史构建列线图来区别肺结核和非结核性肺病。该预测列线图可以作为呼吸科医师肺部疾病的一种新的鉴别诊断工具。本研究通过流式细胞术测定 CD161 的方法也有显著的优势,该方法不受痰液限制,取外周血 1 ml 1 h 即出结果。但是本研究仍然有局限性,患者来自于单一中心数据,研究的结论仍需多中心验证。

参考文献

- [1] Collaborators G 2 D A I. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- [2] Li H M, Wang L J, Huang Q, et al. Exploring the association between Th17 pathway gene polymorphisms and pulmonary tuberculosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 994247. doi: 10.3389/fimmu.2022.994247.
- [3] Abbasova V, Gül A, Saruhan-Direskeneli G. IL-17A and IFN- γ are up-regulated in CD4 and $\gamma\delta$ T cells in active behcet's disease patients[J]. *Immunol Lett*, 2022, 242: 37–45. doi: 10.1016/j.imlet.2021.11.004.

- [4] Zhou X, Du J, Liu C, et al. A pan-cancer analysis of CD161, a potential new immune checkpoint[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 688215. doi: 10.3389/fimmu.2021.688215.
- [5] 陈 骑,张雅曦,詹森林,等. 基于 CD161 的流式检测技术在艾滋病合并结核诊断效能的评价[J]. *中国热带医学*, 2022, 22(8): 703–6, 723. doi: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2022.08.02.
- [5] Chen Q, Zhang Y X, Zhan S L, et al. Diagnostic efficiency of CD161 detected by flow cytometric of patients with AIDS complicated with tuberculosis[J]. *China Trop Med*, 2022, 22(8): 703–6, 723. doi: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2022.08.02.
- [6] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 肺结核基层诊疗指南(2018 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(8): 709–17. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.08.002.
- [6] Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House Co., Ltd., Chinese Society of General Practice, et al. Guideline for primary care of pulmonary tuberculosis (2018)[J]. *Chin J Gen Pract*, 2019, 18(8): 709–17. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.08.002.
- [7] 王 鑫,魏云霞,龙雪娟,等. 重症肺结核死亡的多因素分析及风险模型建立[J]. *临床肺科杂志*, 2024, 29(7): 1078–83.
- [7] Wang X, Wei Y X, Long X J, et al. Multivariate analysis of death from severe pulmonary tuberculosis and establishment of risk model[J]. *J Clin Pulm Med*, 2024, 29(7): 1078–83.
- [8] Zhang R, Yu X, Xu Y, et al. NLR and NMLR can be used to differentiate children with tuberculosis disease from other lower respiratory tract infections[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2024, 43(4): e146–7. doi: 10.1097/INF.0000000000004229.
- [9] 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. doi: 10.3390/ijms241713261.
- [10] Wyrożemski Ł, Qiao S W. Immunobiology and conflicting roles of the human CD161 receptor in T cells[J]. *Scand J Immunol*, 2021, 94(3): e13090. doi: 10.1111/sji.13090.
- [11] Yang R, Peng Y, Pi J, et al. A CD4⁺ CD161⁺ T-cell subset present in unexposed humans, not Tb patients, are fast acting cells that inhibit the growth of intracellular mycobacteria involving CD161 pathway, perforin, and IFN- γ /autophagy[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 599641. doi: 10.3389/fimmu.2021.599641.
- [12] 张雅曦,张明霞,杨倩婷,等. CD161 流式细胞术对活动性肺结核诊断效能的评价[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(12): 1421–4. doi: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.12.003.
- [12] Zhang Y X, Zhang M X, Yang Q T, et al. Evaluation of the diagnostic efficacy of CD161 flow cytometry in active pulmonary tuberculosis[J]. *Int J Lab Med*, 2023, 44(12): 1421–4. doi: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.12.003.
- [13] Feldman C, Theron A J, Cholo M C, et al. Cigarette smoking as a

risk factor for tuberculosis in adults: Epidemiology and aspects of
disease pathogenesis [J]. *Pathogens*, 2024, 13(2): 151. doi:

10.3390/pathogens13020151.

Constructing a clinical diagnostic model for pulmonary tuberculosis based on CD161

Zhang Ying^{1,2}, Zhang Zhisu³, Shi Zilun², Zhao Feng⁴, Xing Yingru^{5,6}

(¹*School of Medicine, Anhui University of Science and Technology, Huainan 232001*; ²*Dept of Clinical Laboratory, Affiliated Cancer Hospital of Anhui University of Science and Technology, Huainan 232035*;

³*Dept of Clinical Laboratory, Oriental Hospital Group Hospital of Anhui University of Science and Technology, Huainan 232001*; ⁴*Dept of Thyroid and Breast Surgery, The First Affiliated Hospital*

of Anhui University of Science and Technology, Huainan 232000; ⁵*Dept of Blood Transfusion, Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201299*; ⁶*Key Laboratory of Industrial Dust Deep Reduction and Occupational Health and Safety of Anhui Higher Education Institutes, Anhui University of Science and Technology, Huainan 232001*)

Abstract **Objective** To construct and validate a clinical diagnostic model to differentiate between pulmonary tuberculosis and non-tuberculous lung diseases. **Methods** Information was collected from 258 patients with respiratory system diseases, and they were divided into a training set of 152 cases and a test set of 106 cases with a ratio of 6 : 4 using the random number seed method in R software. The training set was further divided into a tuberculosis group of 95 cases and a non-tuberculosis group of 57 cases, and the test set into a tuberculosis group of 65 cases and a non-tuberculosis group of 41 cases based on the diagnosis of pulmonary tuberculosis. A diagnostic model was constructed using multivariate logistic regression analysis to determine the influencing factors of pulmonary tuberculosis. The diagnostic value and clinical utility of the model were assessed using the receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve, and decision curve analysis (DCA). **Results** CD161⁺% ($OR = 0.768$; 95% CI 0.697 – 0.845; $P < 0.001$), AST ($OR = 0.961$; 95% CI 0.930 – 0.993; $P = 0.019$), and smoking history ($OR = 3.181$; 95% CI 1.149 – 8.804; $P = 0.026$) were identified as independent risk factors for the occurrence of pulmonary tuberculosis. In both the training and test sets, the area under the ROC curve (AUC) reached 0.870 (95% CI 0.816 – 0.924) and 0.887 (95% CI 0.827 – 0.948), respectively. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test showed a good fit (training set $\chi^2 = 6.213$, $P = 0.623$; test set $\chi^2 = 6.197$, $P = 0.625$). DCA indicated that the model had good reference significance for the diagnosis of the probability of pulmonary tuberculosis occurrence. **Conclusion** The diagnostic model constructed using the percentage of CD161⁺%, AST levels, and smoking history has certain diagnostic performance, facilitating rapid clinical differentiation between pulmonary tuberculosis and non-tuberculous lung diseases.

Key words pulmonary tuberculosis; non-tuberculous lung diseases; CD161⁺%; flow cytometry; diagnostic model; nomogram

Fund programs Health Research Project of Anhui Province (No. AHWJ2023A10015); Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (No. 2023AH040405); Open Research Fund of Key Laboratory of Industrial Dust Deep Reduction and Occupational Health and Safety of Anhui Higher Education Institutes (No. AYZJSGXLK202202006); Science and Technology Fund of Huainan (No. 2021A254)

Corresponding authors Xing Yingru, E-mail: xingyingru@shpdph.com; Shi Zilun, E-mail: 154884033@qq.com