·论著·

基于临床特征及免疫指标构建列线图模型预测络氨酸激酶抑制剂对慢性粒细胞白血病的疗效

王欢[1],陈曦[1],李小龙[1],沈丽[1],刘洪涛[1],王碧薇[1],赵宏微[2]
(1.唐山市工人医院血液科,河北 唐山 063099;2.华北理工大学理学院大物与力学教学部,河北 唐山 063210)

摘要 目的 基于临床特征及免疫指标构建列线图模型预测络氨酸激酶抑制剂(TKI)对慢性粒细胞白血病(CML)的疗效。**方法** 回顾性收集2021年1月至2023年1月唐山市工人医院收治的100例采用TKI治疗的CML患者的临床资料,并按疗效分为最佳反应组与警告/治疗失败组。用logistic回归分析影响疗效的因素,构建列线图模型。**结果** 最佳反应组与警告/治疗失败组在红细胞分布宽度(RDW)、血小板计数(PLT)、ELTS评分、Th1/CD4$^+$、Treg/CD4$^+$、白细胞计数、自然杀伤细胞绝对值方面存在差异($P<0.05$)。logistic回归证实上述指标为影响TKI治疗CML效果的因素($P<0.05$)。构建的预测模型拟合优度较高,预测价值高。**结论** 基于RDW、PLT等构建的模型可有效预测TKI对CML的疗效。

关键词 慢性粒细胞白血病;络氨酸激酶抑制剂;免疫指标;列线图;治疗效果
中图分类号 R7.7 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)08-0746-08
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250728.1842.028
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2025.08.013

A nomogram model based on clinical characteristics and immune indicators for predicting TKI treatment outcomes in CML patients

WANG Huan[1], CHEN Xi[1], LI Xiaolong[1], SHEN Li[1], LIU Hongtao[1], WANG Biwei[1], ZHAO Hongwei[2]
(1. Department of Hematology, Tangshan Gongren Hospital, Tangshan 063099, China; 2. Department of Physics and Mechanics, School of Science, North China University of Technology, Tangshan 063210, China)

Abstract Objective To explore a nomogram model based on clinical characteristics and immune indicators for predicting the efficacy of tyrosine kinase inhibitor (TKI) against chronic myeloid leukemia (CML). **Methods** Clinical data was retrospectively collected from 100 patients with CML treated with TKI between January 2021 and January 2023 in Tangshan Gongren Hospital. Patients were divided into the best response and warning/treatment failure groups according to therapeutic efficacy. Factors affecting therapeutic efficacy were analyzed using logistic regression analysis, and a nomogram model was constructed. **Results** The best response and warning/treatment failure groups showed significant differences in red blood cell distribution width (RDW), platelet count (PLT), ELTS score, Th1/CD4$^+$, Treg/CD4$^+$ ratio, white blood cell count, and absolute value of natural killer cells ($P<0.05$). Logistic regression confirmed that the above indicators were influencing factors ($P<0.05$), indicating that the model was meaningful, and had a high goodness of fit as well as high predictive value. **Conclusion** The nomogram model constructed based on RDW, PLT, and other factors can effectively predict the therapeutic efficacy of AKI in treating CML.

Keywords chronic myeloid leukemia; tyrosine kinase inhibitor; immune indicators; nomogram; efficacy

慢性粒细胞白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)是起源于造血干细胞,以慢性粒细胞系统部分分化以及过度增殖等为特征性表现的恶性克隆性血液疾病[1]。2019年我国总体发病率为10.87/100 000,较2010年增长1.72/100 000[2]。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)是基础的治疗方案目前已成为临床上CML的一线治疗方案[3-6]。但即使在接受TKI治疗后,仍有20%的CML患者出现疾病进展,甚至死亡[7]。因此,为了更准确地预测CML患者的TKI治疗效果,以便针对性地调整治疗方案,临床上构建了ELTS评分、Sokal积分等多种预测体系[8]。研究[9-10]显示,除ELTS评分、Sokal积分外,临床特征和免疫指标也会显著影响CML患者的TKI治疗效果。目前国内外尚无基于临床特征及免疫指标的CML患者TKI治疗效果的风险预测模型的报道,因此,本研

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划(20240538)
作者简介: 王欢(1973-),女,副主任医师,本科.
通信作者: 陈曦,E-mail:123.cx@163.com
收稿日期: 2024-08-14
网络出版时间: 2025-07-29 13:53:23

究拟回顾性收集TKI治疗CML患者的临床资料，探讨基于临床特征及免疫指标构建列线图模型预测CML患者TKI治疗效果的应用价值。

1　材料与方法

1.1　一般资料

回顾性收集2021年1月至2023年1月唐山市工人医院血液科收治的采用TKI治疗的CML初诊患者的临床资料。纳入标准：符合《慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南（2020年版）》[6]诊断标准，且均为慢性期；初诊初治；符合TKI治疗指征；评估疗效时点未更换TKI药物；临床资料及随访资料完整。排除标准：诊断不明；其他血液系统疾病；胃肠功能损伤或胃肠功能疾病，影响药物吸收；合并急、慢性感染；肝、肾等器官功能障碍；其他类型恶性肿瘤；出现染色体克隆演变；认知障碍、精神疾病；未严格遵照医嘱治疗，服药依从性较差。最终共纳入100例CML患者，采用比例随机分法，按照8 ∶ 2比例分为建模组（n = 80）与验证组（n = 20）。本研究获得唐山市工人医院医学伦理委员会批准（审批号2023028）。所有患者知情同意。

1.2　方法

1.2.1　治疗方法：所有患者均采用甲磺酸氟马替尼片（0.2 g/片，国药准字H20190033，江苏豪森药业集团有限公司）治疗。慢性期初始剂量为600 mg，1次/d，空腹口服；若患者出现≥3级的用药不良反应，需暂停给药，用药不良反应得到控制后，继续给药（600 mg/d或400 mg/d）。治疗期间定期于清晨抽取患者空腹静脉血检测肝肾功能，完善心电图等相关检查，如有异常，及时调整治疗方案。在治疗3个月和6个月时，参照《慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南（2020年版）》[5]中的标准评估治疗效果，若治疗3个月时未达完全血液学缓解，或在药物治疗6个月时未达遗传学缓解，则对其进行耐药基因检测。

1.2.2　实验室检查：（1）血常规，初诊时采集患者空腹静脉血5 mL，检测血小板计数（platelet count，PLT）、红细胞分布宽度（red cell distribution width，RDW）、血红蛋白、嗜酸性粒细胞、白细胞计数（white blood cell count，WBC）、红细胞计数。（2）血清学指标，初诊时采集患者空腹静脉血5 mL，分离血清并于–80 ℃冻存。用酶联免疫吸附试验检测乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH），采用酶法检测尿酸水平。（3）免疫指标，采集患者治疗前外周静脉血5 mL，采用流式细胞仪检测辅助性T细胞（helper T cell，Th）亚群Th1/CD4$^+$比例、Treg/CD4$^+$比例。

1.2.3　治疗效果评估：治疗3个月时参照《中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南（2016年版）》[11]中相关标准评估。最佳反应，至少达到部分细胞遗传学反应（Ph+细胞≤65%）、BCR-ABLIS≤10%；警告，未达部分细胞遗传学反应（Ph+细胞>65%~95%）、BCR-ABLIS>10%；治疗失败，无完全血液学反应、无任何部分细胞遗传学反应（Ph+细胞>95%）。将最佳反应患者纳入最佳反应组，将警告与治疗失败患者纳入警告/治疗失败组。

1.2.4　基线资料收集：统计患者的性别，年龄，体重指数（body mass index，BMI），嗜酸性粒细胞表达，Sokal积分（低危、中危、高危），ELTS评分（低危、中危、高危），脾脏触及肿大（是、否），染色体（经典、附加额外），输血史，自然杀伤细胞绝对值（absolute natural killer cell count，ANKC），外周血原始细胞比例，户籍（城镇、农村），婚姻状况（已婚、未婚、离异、丧偶），受教育程度（初中及以下、高中、大学及以上）。

1.3　统计学分析

采用SPSS 25.0软件进行统计学分析。Shapiro-Wilk检验正态分布的计量资料用$\bar{x} \pm s$表示，组间比较用独立样本t检验；计数资料用率（%）标示，组间比较用χ^2检验。采用单因素和logistic回归分析CML患者TKI治疗效果的影响因素；基于上述因素采用R 4.2.6语言“rms”软件包构建影响CML患者TKI治疗效果的预测模型，使用Bootstrap内部验证法验证该模型的区分度，并计算一致性指数；绘制受试者操作特征（receiver operator characteristic，ROC）曲线，评价风险预测模型的预测效能。P < 0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　建模组与验证组患者基线资料比较

建模组与验证组患者基线资料比较，差异无统计学意义（P > 0.05），具有可比性。见表1。

2.2　最佳反应组与警告/治疗失败组患者基线资料比较

表1　建模组与验证组患者基线资料比较

Tab.1　Comparison of baseline data of patients in modeling group and verification group

Baseline information	Modeling group (n = 80)	Validation group (n = 20)	χ^2/t	P
Sex [n (%)]			0.810	0.368
Male	39 (48.75)	12 (60.00)		
Female	41 (51.25)	8 (40.00)		
Age (year)	30.71 ± 5.26	32.00 ± 5.86	0.957	0.341
BMI (kg/m^2)	26.32 ± 2.51	25.20 ± 2.72	1.748	0.084
Marital status [n (%)]			0.112	0.738
Married	57 (71.25)	15 (75.00)		
Unmarried/divorced/widowed	23 (28.75)	5 (25.00)		
Registered residence [n (%)]			0.810	0.368
Town	39 (48.75)	12 (60.00)		
Rural area	41 (51.25)	8 (40.00)		
Educational level [n (%)]			0.450	0.178
Junior high school and below	24 (30.00)	10 (50.00)		
High school	25 (31.25)	3 (15.00)		
University and above	31 (38.75)	7 (35.00)		
Eosinophil expression (%)	10.32 ± 2.11	9.94 ± 2.43	0.686	0.495
Sokal integral [n (%)]			0.833	0.660
Low risk	24 (30.00)	4 (20.00)		
Moderate risk	30 (37.50)	9 (45.00)		
High risk	26 (32.50)	7 (35.00)		
ELTS score [n (%)]			0.200	0.905
Low risk	32 (40.00)	7 (35.00)		
Moderate risk	16 (20.00)	4 (20.00)		
High risk	32 (40.00)	9 (45.00)		
Splenic palpable enlargement [n (%)]			1.469	0.226
Yes	48 (60.00)	9 (45.00)		
No	32 (40.00)	11 (55.00)		
Chromosome [n (%)]			0.136	0.712
Classics	74 (9.50)	18 (90.00)		
Additional	6 (7.50)	2 (10.00)		
Blood transfusion history [n (%)]			0.160	0.689
Yes	40 (50.00)	9 (45.00)		
No	40 (50.00)	11 (55.00)		
PLT ($\times 10^9$/L)	366.11 ± 27.60	357.00 ± 20.81	1.380	0.171
RDW (%)	19.36 ± 3.47	18.10 ± 3.77	1.428	0.157
Hemoglobin (g/L)	61.33 ± 4.06	61.91 ± 4.67	0.559	0.577
LDH (U/L)	271.62 ± 12.62	268.73 ± 12.26	0.922	0.359
Uric acid (μmol/L)	492.63 ± 21.44	491.95 ± 17.97	0.131	0.896
Th1/$CD4^+$ (%)	25.68 ± 7.32	25.14 ± 6.97	0.298	0.766
Treg/$CD4^+$ (%)	2.03 ± 0.37	1.99 ± 0.34	0.520	0.604
WBC ($\times 10^9$/L)	331.71 ± 25.62	328.04 ± 28.74	0.711	0.479
Red blood cell count (%)	3.45 ± 0.51	3.68 ± 0.54	1.827	0.071
Proportion of primitive cells in peripheral blood (%)	10.62 ± 1.53	10.87 ± 1.44	0.681	0.498
ANKC	0.29 ± 0.07	0.30 ± 0.07	0.313	0.755

BMI, body mass index; ELTS, EUTOS long-term survival score; LDH, lactate dehydrogenase; ANKC, absolute natural killer cell counts; WBC, white blood cell count; PLT, platelet count; RDW, red cell distribution width.

80例患者中，57例（71.25%）提示最佳反应，纳入最佳反应组，11例警告，12例治疗失败，共同纳入警告/治疗失败组。2组患者RDW、PLT、ELTS评分、Th1/CD4$^+$、Treg/CD4$^+$、WBC、ANKC比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。其余基线资料比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表2。

表2　最佳反应组与警告/治疗失败组患者基线资料比较

Tab.2　Comparison of baseline data between patients in the best response group and warning/treatment failure group

Baseline information	Warning/treatment failure group ($n=23$)	Best response group ($n=57$)	χ^2/t	P
Sex [n (%)]			1.898	0.168
Male	14 (60.87)	25 (4.86)		
Female	9 (39.13)	32 (56.14)		
Age (year)	30.39 ± 5.78	30.84 ± 5.09	0.345	0.731
BMI (kg/m^2)	26.53 ± 2.30	26.23 ± 2.61	0.472	0.638
Marital status [n (%)]			0.573	0.449
Married	15 (65.22)	42 (7.68)		
Unmarried/divorced/widowed	8 (34.78)	15 (26.32)		
Registered residence [n (%)]			0.359	0.549
Town	10 (4.48)	29 (50.88)		
Rural area	13 (56.52)	28 (49.12)		
Educational level [n (%)]			0.410	0.300
Junior high school and below	5 (21.74)	19 (33.33)		
High school	10 (4.48)	15 (26.32)		
University and above	8 (34.78)	23 (40.35)		
Eosinophil expression (%)	10.06 ± 1.85	10.42 ± 2.22	0.693	0.490
Sokal integral [n (%)]			0.502	0.286
Low risk	7 (30.43)	25 (4.86)		
Moderate risk	7 (30.43)	9 (15.79)		
High risk	9 (39.13)	23 (40.35)		
ELTS score [n (%)]			7.471	0.024
Low risk	4 (17.39)	28 (49.12)		
Moderate risk	6 (26.09)	10 (17.54)		
High risk	13 (56.52)	19 (33.33)		
Splenic palpable enlargement [n (%)]			1.993	0.158
Yes	11 (47.83)	37 (64.91)		
No	12 (5.17)	20 (35.09)		
Chromosome [n (%)]			0.067	0.796
Classics	21 (91.30)	53 (9.98)		
Additional	2 (8.70)	4 (7.02)		
Blood transfusion history [n (%)]			0.061	0.805
Yes	12 (52.17)	28 (49.12)		
No	11 (47.83)	29 (50.88)		
PLT ($\times 10^9$/L)	355.09 ± 28.24	370.56 ± 26.29	2.332	0.022
RDW (%)	21.31 ± 3.65	18.57 ± 3.09	3.413	0.001
Hemoglobin (g/L)	62.17 ± 4.14	60.98 ± 4.01	1.186	0.239
LDH (U/L)	270.57 ± 13.54	272.04 ± 12.33	0.467	0.642
Uric acid (μmol/L)	494.25 ± 20.67	491.97 ± 21.88	0.428	0.670
Th1/CD4$^+$ (%)	21.15 ± 11.15	27.51 ± 3.86	3.800	<0.001
Treg/CD4$^+$ (%)	2.23 ± 0.53	1.95 ± 0.25	2.668	0.013
WBC ($\times 10^9$/L)	347.36 ± 24.46	326.80 ± 23.82	3.468	0.001

（续表）

Baseline information	Warning/treatment failure group (n = 23)	Best response group (n = 57)	χ^2/t	P
Red blood cell count (%)	3.52 ± 0.46	3.41 ± 0.54	0.863	0.391
Proportion of primitive cells in peripheral blood (%)	10.93 ± 1.29	10.49 ± 1.60	1.164	0.248
ANKC	0.26 ± 0.07	0.31 ± 0.06	2.738	0.008

2.3　CML患者TKI治疗效果的logistic回归分析

将CML患者治疗效果作为因变量（警告/治疗无效=1，最佳反应=0），将表2中差异有统计学意义的因子作为自变量（ELTS评分低危=1，ELTS评分中危=2，ELTS评分高危=3；其余均为原值代入）。logistic回归分析显示，ELTS评分、PLT升高、Th1/CD4$^+$升高、ANKC升高是影响CML患者TKI治疗效果的保护因素（P < 0.05）；RDW、Treg/CD4$^+$、WBC升高是影响CML患者TKI治疗效果的危险因素（P < 0.05），该模型系数χ^2 = 5.628，P < 0.001，提示模型整体有意义。另经霍斯默–莱梅肖检验结果显示，χ^2 = 8.166，P = 0.417，提示模型拟合优度较高。见表3。

表3　CML患者TKI治疗效果的logistic回归分析

Tab.3　Logistic regression analysis of TKI efficacy in patients with CML

Factor	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
						Lower limit	Upper limit
ELTS score	1.128	0.493	5.232	0.022	3.008	1.175	8.115
PTL	–0.071	0.026	7.774	0.005	0.931	0.886	0.979
RDW	0.307	0.126	5.950	0.015	1.359	1.062	1.740
Th1/CD4$^+$	–0.159	0.069	5.315	0.021	0.853	0.746	0.977
Treg/CD4$^+$	2.234	1.074	4.326	0.038	9.334	1.138	76.594
WBC	0.041	0.019	4.545	0.033	1.042	1.003	1.081
ANKC	–11.520	5.752	4.012	0.045	0	0	0.781
Constant	5.524	9.923	0.310	0.578	–	–	–

2.4　CML患者TKI治疗效果的预测模型及预测效能

基于ELTS评分、PLT、RDW、Th1/CD4$^+$、Treg/CD4$^+$这5个影响因素构建CML患者TKI治疗效果的风险预测模型，见图1。使用Bootstrap内部验证法验证风险预测模型的准确性，风险预测模型的预测校准曲线贴近标准曲线，一致性指数为0.931，见图2。绘制ROC曲线，结果显示，风险预测模型预测CML患者TKI治疗效果的曲线下面积（area under the curve，AUC）为0.931，95%CI：0.864~0.998，灵敏度0.826，特异度0.947，约登指数0.770，P < 0.001，最佳截断值0.398，见图3。

2.5　预测模型的外部验证

在验证组中对风险预测模型进行外部验证，绘制ROC曲线显示，风险预测模型预测CML患者TKI治疗效果的AUC为0.930，95%CI：0.863~0.997，灵敏度0.826，特异度0.947，约登指数0.770，P < 0.001，最佳截断值0.398，具有良好的预测价值。见图4。

3　讨论

TKI是治疗CML的一线方案，主要通过与酪氨酸激酶的三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）结合位点相结合，阻断酶磷酸化进程，从而抑制其活性，阻断下游细胞信号传导通路，从而遏制肿瘤细胞增殖[12]。为保证治疗的有效性，TKI治疗期间需定期监测细胞遗传学、分子学反应等，同期评估耐受性，以此调整治疗方案。TKI治疗效果受诸多因素影响，而现有的预测评分系统的有效性有待提高，因此，积极探索预测CML患者TKI治疗效果的预测模型对优化治疗方案具有积极意义。

本研究通过比较不同治疗效果CML患者的基

线资料发现，最佳反应组与警告/治疗失败组患者在RDW、PLT、ELTS评分、Th1/CD4$^+$、Treg/CD4$^+$方面有显著差异，logistic回归分析显示，以上因素是影响CML患者TKI治疗效果的影响因素。

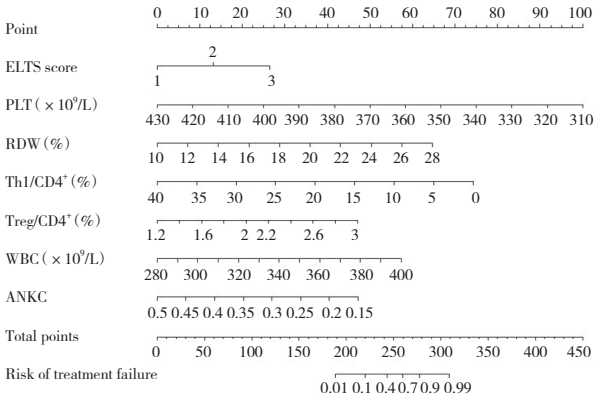


图1　CML患者TKI治疗效果的风险预测模型

Fig.1　Risk prediction model for TKI efficacy in patients with CML

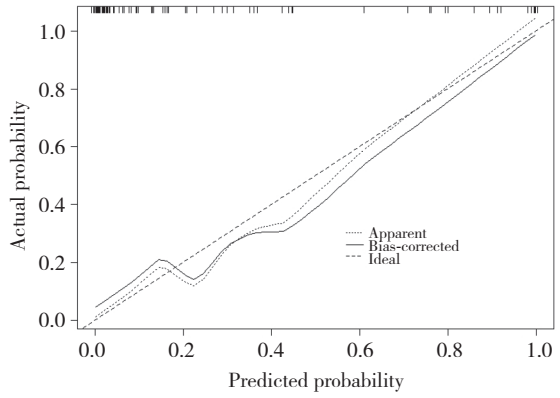


图2　风险预测模型的校准曲线

Fig.2　Calibration curve of risk prediction model

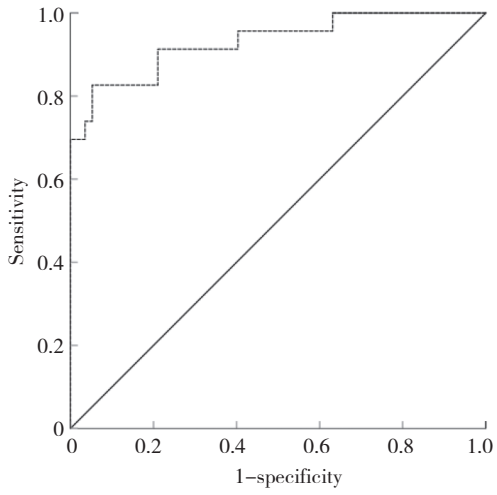


图3　风险预测模型预测CML患者TKI治疗效果的ROC曲线图

Fig.3　ROC curve of risk prediction model predicting TKI efficacy in patients with CML

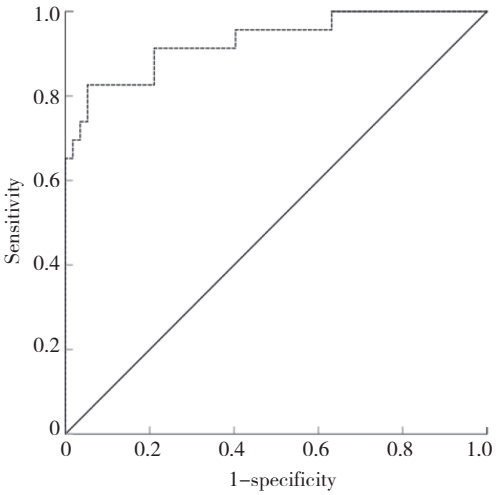


图4　风险预测模型的外部验证

Fig.4　External validation of risk prediction model

ELTS评分是基于脾脏大小、年龄以及原始细胞构建的评分系统。研究[13]发现，ELTS评分对CML治疗效果具有较好的预测价值，本研究也证实了ELTS评分是影响CML患者治疗效果的相关因素。原始细胞水平、脾脏体积是CML患者病情变化最直观的表现形式。年龄是影响TKI治疗效果的重要因素，主要表现为高龄患者合并症较多，身体耐受性差，从而削弱了治疗效果，由此可见，年龄虽然是影响因素，但其影响效应主要集中在老年患者。区别于以往的评分系统，ELTS评分在充分考虑脾脏大小、原始细胞等因素基础上，考虑了CML治疗效果最直接的影响因素，重新分配影响占比，削弱年龄因素的比重，进而提高ELTS评分评估的准确性。本研究结果也显示，ELTS评分高危CML患者经TKI治疗后警告/治疗失败的发生风险是ELTS低危患者的3.088倍。

RDW是表示红细胞大小不一程度的异质性指标。RDW可作为TKI早期治疗反应的独立预测指标。本研究也发现RDW可影响TKI治疗效果。警告/治疗无效组患者体内细胞过度增殖特性并未被有效控制，其干细胞具有向红细胞分化的潜力，增加恶性克隆性红细胞的衍生，提高不成熟红细胞占比[14]。罗丽等[15]指出RDW与炎症反应有关。而警告/治疗无效组患者伴随全身炎症反应，可影响并抑制骨髓中红细胞的成熟过程，迫使大量未成熟的红细胞进入血液，提高红细胞异质性，引起RDW升高[16-17]。本研究结果还显示，RDW升高患者经TKI治疗后发生警告/治疗失败的风险是RDW降低患者的1.359倍。

CML患者的白血病细胞能够阻滞正常造血干细胞转化为祖细胞，进而切断下游细胞因子的产生，抑制造血功能。TKI治疗解除了最佳反应患者肿瘤细胞对正常造血功能的抑制作用，促进干细胞向祖细胞分化，从而产生较多的造血细胞，提高PLT表达。白血病细胞还能够借助旁分泌效应重塑局部微环境，为白血病细胞的增殖分化提供保护效应，减少对造血活动的环境支持。治疗效果较佳患者体内白血病细胞对造血环境支持作用增多，进一步提高其PLT的表达。本研究结果显示，PLT升高患者经TKI治疗后出现警告/治疗失败的风险降低6.9%。

Th1细胞是调节机体抗肿瘤细胞免疫应答的细胞亚群，Th1/CD4$^+$水平高提示患者具有较高的Ⅰ型细胞免疫应答反应。而Th1/CD4$^+$降低提示其免疫应答反应较低，无法充分发挥抗肿瘤免疫作用，从而难以控制CML疾病发展。Treg是机体免疫系统中发挥调控免疫应答作用的Th，其主要作用是负性调控免疫应答。CML患者长期处于病理性的肿瘤免疫微环境，Treg常表现为病理性升高，进而抑制自体免疫应答机制，为肿瘤细胞的免疫逃逸及免疫耐受提供支持[18]。因此，相较于最佳反应组患者，警告/治疗无效组患者Th1/CD4$^+$更低，Treg/CD4$^+$更高。Th1/CD4$^+$升高患者经TKI治疗后出现警告/治疗失败的风险降低14.7%，Treg/CD4$^+$升高患者经TKI治疗后出现警告/治疗失败的风险是减低患者的9.334倍。

CML是骨髓造血干细胞无限增殖引起的恶性肿瘤，可产生大量幼稚白细胞，WBC高的患者病情相对更严重，预后相对较差。本研究结果显示，WBC升高患者经TKI治疗后出现警告/治疗失败风险是减低患者的1.042倍。自然杀伤细胞（natural killer cell，NK）是固有免疫的重要组成部分，能与细胞表面激活受体相结合，刺激NK细胞的再度活化，发挥细胞毒性作用，杀死肿瘤细胞。但ANKC低则难以发挥免疫灭杀作用，因此预后相对较差。研究表明，初诊时ANKC$\geqslant 0.14\times10^9$/L可获得最佳治疗反应，侧面证明ANKC升高是CML患者TKI治疗效果的保护因素。

本研究基于上述相关影响因素构建了风险预测模型，并在建模组、验证组中分别进行内部、外部验证，结果均表明该模型具有良好的准确性与可靠性。该风险预测模型能够充分反映患者的红细胞异质性、造血功能及免疫状态等多方面信息，且合理分配影响比重，因而提高了预测准确性。但本研究存在一定的局限性，如纳入的样本量较少，为进一步提高列线图构建的准确性，可在后续补充大样本研究进行论证；作为回顾性研究，无法避免选择偏倚；纳入的仅为接受TKI治疗的患者，不同TKI是否对结果产生影响仍未可知，有待后续进一步研究。

综上所述，RDW、PLT、ELTS评分、Th1/CD4$^+$、Treg/CD4$^+$、WBC、ANKC是影响CML患者TKI治疗效果的相关因素，基于上述因素构建的风险预测模型具有良好的应用价值。

参考文献：

[1] 丁园艺，魏鑫，富威，等. 慢性髓细胞白血病伴BCR::ABL1 e6a2转录本1例并文献复习[J].中国医科大学学报，2024，53(4)：367-369. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2024.04.014.

[2] 戴萌娜，袭燕，尹文强，等. 中国居民1990—2019年白血病疾病负担趋势分析[J]. 中国公共卫生，2022，38(5)：539-546. DOI：10.11847/zgggws1135530.

[3] SENAPATI J，JABBOUR E，KANTARJIAN H，et al. Pathogenesis and management of accelerated and blast phases of chronic myeloid leukemia[J]. Leukemia，2023，37(1)：5-17. DOI：10.1038/s41375-022-01736-5.

[4] 高汉林，郝玥，陈文敏，等. 数字PCR与实时荧光定量PCR检测慢性髓性白血病患者BCR::ABL mRNA水平的比较性研究[J].中华血液学杂志，2023，44(11)：906-910. DOI：10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.11.004.

[5] CIFTCILER R，HAZNEDAROGLU IC. Tailored tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment of chronic myeloid leukemia (CML) based on current evidence[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci，2021，25(24)：7787-7798. DOI：10.26355/eurrev_202112_27625.

[6] 中华医学会血液学分会. 慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南(2020年版)[J].中华血液学杂志，2020，41(5)：353-364. DOI：10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.001.

[7] CORTES J，LANG FB. Third-line therapy for chronic myeloid leukemia：current status and future directions[J]. J Hematol Oncol，2021，14(1)：44. DOI：10.1186/s13045-021-01055-9.

[8] ZHANG XS，GALE RP，HUANG XJ，et al. Is the Sokal or EUTOS long-term survival (ELTS) score a better predictor of responses and outcomes in persons with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine-kinase inhibitors?[J]. Leukemia，2022，36(2)：482-491. DOI：10.1038/s41375-021-01387-y.

[9] ZHANG XS，LIU BC，HUANG J，et al. A predictive model for therapy failure in patients with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitor therapy[J]. Blood，2024，144(18)：1951-1961. DOI：10.1182/blood.2024024761.

[10] 贾闻博，刘金婷，杨新雨，等. 伴*ASXL1*基因突变初诊急性髓系白血病患者的临床特征及生存分析[J].中华血液学杂志，2022，43(10)：833-840. DOI：10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.10.006.

[11] 中华医学会血液学分会. 中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2016年版)[J]. 中华血液学杂志，2016，37(8)：633-639. DOI：10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.001.

[12] SENAPATI J，SASAKI K，ISSA GC，et al. Management of chronic myeloid leukemia in 2023 - common ground and common sense

[J]. Blood Cancer J,2023,13(1):58. DOI:10.1038/s41408-023-00823-9.
[13] PFIRRMANN M,CLARK RE,PREJZNER W,et al. The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia [J]. Leukemia,2020,34(8):2138-2149. DOI:10.1038/s41375-020-0931-9.
[14] 周媛,叶亚平,陶林静. 红细胞参数对慢性粒细胞白血病慢性期的诊断价值[J].癌症进展,2023,21(17):1930-1933. DOI:10.11877/j.issn.1672-1535.2023.21.17.20.
[15] 罗丽,祝先进,施鹏冲,等. 红细胞参数在慢性粒细胞白血病慢性期患者诊断和治疗反应性预测中的价值[J].检验医学与临床,2022,19(9):1177-1180,1184.
[16] LI T,LI X,CHEN H,et al. Higher red blood cell distribution width is a poor prognostic factor for patients with chronic myeloid leukemia [J]. Cancer Manag Res,2021,13:1233-1243. DOI:10.2147/CMAR.S288589.
[17] MAO XL,XI YM,LI ZJ,et al. Higher red blood cell distribution width at diagnose is a simple negative prognostic factor in chronic phase-chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors:a retrospective study [J]. Medicine,2021,100(10):e24003. DOI:10.1097/MD.0000000000024003.
[18] 王舒莉,董巧凤,李芳,等. Treg,FoxP3和TGF-β在慢性髓系白血病中的表达及意义[J].中国实验血液学杂志,2023,31(3):666-670. DOI:10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2023.03.008.

(编辑　王又冬)

(上接第745页)

[9] 余思韵,李觉,张丽娟. MDRD与CKD-EPI肾小球滤过率评估公式在外周动脉疾病患者中的应用[J]. 中华肾脏病杂志,2015(10):755-759. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2015.10.006.
[10] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会,李建军,赵水平,等. 中国血脂管理指南(2023年)[J]. 中华心血管病杂志,2023,51(3):221-255. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20230119-00038.
[11] VERDECCHIA P,ANGELI F,REBOLDI G. Hypertension and atrial fibrillation:doubts and certainties from basic and clinical studies [J]. Circ Res,2018,122(2):352-368. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.311402.
[12] 国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2023概要[J]. 中国循环杂志,2024,39(7):625-660. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2024.07.001.
[13] LEE HJ,LEE SR,CHOI EK,et al. Low lipid levels and high variability are associated with the risk of new-onset atrial fibrillation [J]. J Am Heart Assoc,2019,8(23):e012771. DOI:10.1161/JAHA.119.012771.
[14] YAO YS,LIU F,WANG YY,et al. Lipid levels and risk of new-onset atrial fibrillation:a systematic review and dose-response meta-analysis [J]. Clin Cardiol,2020,43(9):935-943. DOI:10.1002/clc.23430.
[15] TAJIK B,TUOMAINEN TP,JARROCH R,et al. Lipid levels,apolipoproteins,and risk of incident atrial fibrillation in men:a report from the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study (KIHD)[J]. J Clin Lipidol,2022,16(4):447-454. DOI:10.1016/j.jacl.2022.04.003.
[16] LIU L,LIU XY,DING XS,et al. Lipid levels and new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction [J]. J Atheroscler Thromb,2023,30(5):515-530. DOI:10.5551/jat.63574.
[17] AYDIN M,SUSAM I,KILICASLAN B,et al. Serum cholesterol levels and postoperative atrial fibrillation [J]. J Cardiothorac Surg,2014,9:69. DOI:10.1186/1749-8090-9-69.
[18] HUANG JY,LIU L,YU YL,et al. A nonlinear relationship between low-density-lipoprotein cholesterol levels and atrial fibrillation among patients with hypertension in China [J]. Ann Palliat Med,2020,9(5):2953-2961. DOI:10.21037/apm-20-451.
[19] AHN HJ,LEE SR,CHOI EK,et al. Evaluation of the paradoxical association between lipid levels and incident atrial fibrillation according to statin usage:a nationwide cohort study [J]. J Lipid Atheroscler,2023,12(1):73-86. DOI:10.12997/jla.2023.12.1.73.
[20] WHITE CR,GARBER DW,ANANTHARAMAIAH GM. Anti-inflammatory and cholesterol-reducing properties of apolipoprotein mimetics:a review [J]. J Lipid Res,2014,55(10):2007-2021. DOI:10.1194/jlr.R051367.
[21] HU YF,CHEN YJ,LIN YJ,et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation [J]. Nat Rev Cardiol,2015,12(4):230-243. DOI:10.1038/nrcardio.2015.2.
[22] SHIN HR,ROSE CITRON Y,WANG L,et al. Lysosomal GPCR-like protein LYCHOS signals cholesterol sufficiency to mTORC1 [J]. Science,2022,377(6612):1290-1298. DOI:10.1126/science.abg6621.
[23] DING WY,PROTTY MB,DAVIES IG,et al. Relationship between lipoproteins,thrombosis,and atrial fibrillation [J]. Cardiovasc Res,2022,118(3):716-731. DOI:10.1093/cvr/cvab017.

(编辑　武玉欣)