

· 临床研究 ·

食管曲张静脉最大直径对肝硬化患者首次食管曲张静脉出血风险的预测价值

谢玉官¹, 吴军政², 杨 魏¹, 周海峰¹, 刘 圣¹, 施海彬¹, 周卫忠^{1*}¹南京医科大学第一附属医院介入放射科, 江苏 南京 210029; ²南京鼓楼医院介入影像科, 江苏 南京 210008

[摘要] 目的: 预测伴有食管静脉曲张的肝硬化患者发生首次曲张静脉出血的风险。方法: 回顾性分析2016年1月—2019年3月在南京医科大学第一附属医院确诊为肝硬化伴食管静脉曲张患者的临床资料。利用单因素及多因素Cox回归分析确定肝硬化食管静脉曲张患者出现首次曲张静脉出血的独立预后因素。使用R软件构建列线图模型, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评估列线图模型的预测能力。采用Bootstrap法进行模型内验证, 计算一致性指数(C-index)评价模型的区分度。绘制校准曲线以评估模型的校准度。结果: 食管曲张静脉最大直径、脾脏上下径、总胆红素是肝硬化食管静脉曲张患者出现首次曲张静脉出血的独立危险因素。基于此构建列线图预测模型, 该模型的1年内无首次出血的ROC曲线下面积(AUC)为0.918, 2年内无首次出血的AUC为0.893。经内部验证后, 模型的C-index为0.852。校准曲线表明该列线图预测结果与实际结果具有良好的 consistency。结论: 食管曲张静脉最大直径、总胆红素对肝硬化食管静脉曲张患者出现首次曲张静脉出血具有良好预测作用。基于食管曲张静脉最大直径、脾脏上下径、总胆红素3项指标建立的列线图预测模型具有良好的区分度与准确度。

[关键词] 肝硬化; 食管静脉曲张; 曲张静脉出血; 列线图**[中图分类号]** R575.2**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2024)02-228-07**doi:** 10.7655/NYDXBNSN230744

The predictive value of the maximum diameter of esophageal varices for the risk of initial esophageal variceal bleeding in patients with liver cirrhosis

XIE Yuguan¹, WU Junzheng², YANG Wei¹, ZHOU Haifeng¹, LIU Sheng¹, SHI Haibin¹, ZHOU Weizhong^{1*}¹Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029; ²Department of Interventional Radiology, Nanjing Drum Tower hospital, Nanjing 210008, China

[Abstract] **Objective:** To predict the risk of initial esophageal variceal bleeding in patients with liver cirrhosis accompanied by esophageal varices. **Methods:** Clinical data of patients diagnosed with liver cirrhosis accompanied by esophageal varices at the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from January 2016 to March 2019 were retrospectively analyzed. Univariate and multivariate Cox regression analyses were used to determine the independent prognostic factors for the occurrence of initial esophageal variceal bleeding in patients with liver cirrhosis and esophageal varices. R software was used to construct the nomogram model. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the prediction ability of the nomogram model. Bootstrap method was used for in-model validation and concordance index (C-index) was calculated to evaluate the discrimination of the model. Calibration curve was plotted to assess the calibration of the model. **Results:** The maximum diameter of esophageal varices, spleen longitudinal diameter, and total bilirubin (TBIL) were independent risk factors for the occurrence of initial esophageal variceal bleeding in patients with liver cirrhosis and esophageal varices. Based on this, a nomogram prediction model was constructed, with an area under the ROC curve (AUC) of 0.918 for no initial bleeding within 1 year and an AUC of 0.893 for no initial bleeding within 2 years. After internal verification, the C-index of the model was 0.852. The calibration curve shows good consistency between the nomogram prediction results and actual results. **Conclusion:** The maximum diameter of esophageal varices and TBIL have good predictive value of the occurrence of initial variceal bleeding in patients with liver cirrhosis and esophageal varices. The prediction model based on the three

[基金项目] 江苏省科教能力提升工程(JSDW202243)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: xmjbq007@163.com

indicators of the maximum diameter of esophageal varices, spleen longitudinal diameter, and TBIL has good discrimination and accuracy.

[Key words] liver cirrhosis; esophageal varices; esophageal variceal bleeding; nomogram

[J Nanjing Med Univ, 2024, 44(02): 228-234]

食管曲张静脉出血具有发病率高和病死率高的特性,是肝硬化伴门静脉高压的严重并发症之一。约1/3的肝硬化患者会出现食管静脉出血,且发生出血的患者3个月内死亡率高达35%,2年内死亡率高达70%^[1-2]。因此预测发生首次食管曲张静脉出血的风险对于肝硬化患者是十分重要的。目前指南建议采用内镜检查进行风险分层来降低曲张静脉出血的风险。但是内镜检查存在不足之处。内镜检查作为一种有创检查,常需要在检查前进行全身麻醉,这增加了检查风险。而且内镜检查的成本较高^[3]。近些年来,有学者探索使用无创指标来预测肝硬化伴食管静脉曲张的风险程度,如血小板/脾双径、天门冬氨酸氨基转移酶/血小板比值指数、肝脏硬度等^[4-8]。计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查作为肝硬化患者常规临床管理的一部分,能够良好地识别食管静脉曲张程度^[9]。腹水、脾肿大等CT成像特征也能够反映门静脉高压的严重程度。既往有研究通过CT成像特征及相关临床指标建立了预测高危肝硬化食管静脉曲张的无创模型^[10-12]。但目前仍没有直接关于肝硬化患者发生首次食管曲张静脉出血的预测模型。

本研究旨在探索肝硬化患者发生首次曲张静脉出血的危险因素,并构建一个可用于预测首次曲张静脉出血的列线图模型,来筛选高出血风险人群,为早期制定有效的临床干预提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2016年1月—2019年3月在南京医科大学第一附属医院确诊为肝硬化伴食管静脉曲张的患者的临床资料。纳入标准:①通过临床、实验室、影像学和/或病理组织学等检查,患者确诊为肝硬化;②患者接受腹部增强CT检查影像诊断为食管静脉曲张;③有完整的临床资料及长达至少24个月的随访。排除标准:①确诊前曾有上消化道出血史;②合并感染、心功能不全、肾衰竭、恶性肿瘤、血液系统疾病;③既往曾行脾切除术、外科断流或分流术、经颈静脉肝内门体分流术、内镜下套扎或组织胶硬化剂注射术;④

CT检查后接受预防性治疗,如口服非选择性 β 受体阻滞剂、内镜下治疗、经颈静脉肝内门体分流术等;⑤伴有门静脉海绵样变及CT图像质量不佳;⑥随访期未出现上消化道出血即死亡。最终筛选出116例患者,其中出血组57例,未出血组59例。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 一般临床资料及实验室指标

收集患者性别、年龄、肝硬化病因、腹水程度及CT扫描后14 d内的实验室指标,包括血常规[血小板(blood platelet, PLT)、生化指标[天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, ALB)、肌酐(creatinine, Cr)]、凝血功能(凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)]。

1.2.2 影像学测量指标

由2名有5年以上工作经验的放射科医生独立回顾性评估所有的CT影像学指标。测量以下指标:①食管曲张静脉最大直径:使用食管裂孔上方2~5 cm层面的图像,曲张的静脉在食管壁内为增强的结节/管状结构,其可突出到食管腔内或邻近的食管内黏膜,测量其最大的短轴直径;②是否存在曲张胃左静脉:胃底处存在>3 mm的曲张静脉可认为存在曲张胃左静脉;③脾脏厚径(thickness of spleen):使用脾门中心层面,测量脾内缘至脾外缘的最短径;④脾脏上下径:测量脾脏上缘至下缘的垂直距离;⑤门静脉内径(portal vein internal diameter):使用肠系膜上静脉与脾静脉汇合处以上2 cm处层面,测量门静脉的短轴直径;⑥是否存在脐旁静脉:在肝脏前叶间沟见增强静脉可认为存在脐旁静脉。

1.3 统计学方法

应用SPSS22.0和R4.0.2软件进行统计学分析。正态分布的连续变量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的连续资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用非参数检验;分类变量资料以频

数及百分比[$n(\%)$]表示,采用卡方检验或Fisher精确概率法分析。采用单因素Cox回归分析肝硬化患者出现首次食管曲张静脉出血的影响因素, $P < 0.05$ 的变量被纳入多因素Cox回归分析(向前Wald法),进一步确定肝硬化患者出现首次食管曲张静脉出血的独立危险因素。采用RMS软件包(R foundation for statistical computing)构建列线图,通过受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)评估列线图预测模型的预测能力。采用Bootstrap法重复抽样1 000次,对模型进行内部验证,算得一致性指数(C-index)来评估列线图模型的区分度。绘制校准曲线以评估模型的校准度。所有统计检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

116例患者中,出血组57例,未出血组59例。临床基线特征如表1所示。两组食管曲张静脉最大

直径、胃左静脉曲张 ≥ 3 mm、脾脏厚径、脾脏上下径、门静脉宽度、AST、TBIL比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

2.2 肝硬化食管静脉曲张患者首次曲张静脉出血风险的分析

单因素Cox回归分析结果显示,食管曲张静脉最大直径、曲张胃左静脉(≥ 3 mm)、脾脏厚径、脾脏上下径、腹水、TBIL、INR均为肝硬化食管静脉曲张患者出现首次曲张静脉出血的影响因素($P < 0.05$)。多因素Cox回归分析结果显示,食管曲张静脉最大直径、脾脏上下径、TBIL均为肝硬化食管静脉曲张患者出现首次曲张静脉出血的独立危险因素($P < 0.05$,表2)。

2.3 列线图预测模型的构建及评价

选择将食管曲张静脉最大直径、脾脏上下径、TBIL联合建立预测模型(列线图模型)。根据模型,随着曲张食管静脉最大直径增大、脾脏上下径增大及TBIL升高,对应的食管静脉曲张患者无首次曲张

表1 出血组及未出血组临床基线特征比较

Variables	Bleeding group($n=57$)	Non-bleeding group($n=59$)	P
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	57.982 \pm 12.041	60.458 \pm 10.955	0.249
Sex [female, $n(\%)$]	30(50.847)	27(47.368)	0.708
Maximum diameter of esophageal varices [mm, $M(P_{25}, P_{75})$]	7.6(5.6, 9.1)	4.4(3.6, 5.3)	<0.001
Presence of varicose left gastric vein [$n(\%)$]	34(59.649)	13(22.034)	<0.001
Presence of paraumbilical vein [$n(\%)$]	22(38.596)	28(47.458)	0.335
Thickness of spleen (mm, $\bar{x} \pm s$)	56.689 \pm 10.214	51.749 \pm 9.792	0.009
Upper and lower diameter of spleen [mm, $M(P_{25}, P_{75})$]	162.0(139.0, 175.0)	141.0(125.0, 155.5)	<0.001
Portal vein internal diameter [mm, $M(P_{25}, P_{75})$]	14.6(13.0, 16.8)	13.6(12.1, 15.5)	0.021
Ascites [$n(\%)$]			0.181
None	33(57.895)	40(67.797)	
Small amount	17(28.814)	17(29.825)	
Medium-large amount	7(12.281)	2(3.390)	
Causes of cirrhosis [$n(\%)$]			0.393
Viral	29(50.877)	32(54.237)	
Alcoholic	5(8.772)	9(15.254)	
Other	23(40.351)	18(30.508)	
AST [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	34.00(24.40, 47.60)	48.70(30.15, 56.45)	0.019
ALT [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	30.1(20.3, 40.6)	28.4(20.1, 33.7)	0.208
TBIL [$\mu\text{mol/L}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	28.8(18.0, 44.4)	17.8(12.5, 22.2)	<0.001
ALB [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	33.1(29.6, 36.9)	33.6(28.7, 36.3)	0.770
Cr [$\mu\text{mol/L}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	66.4(51.9, 81.8)	65.3(56.9, 72.4)	0.701
PLT [$10^9/\text{L}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	90.0(58.0, 147.0)	90.0(57.0, 110.5)	0.581
PT [s, $M(P_{25}, P_{75})$]	14.2(13.1, 15.3)	14.4(13.7, 16.1)	0.112
INR [$M(P_{25}, P_{75})$]	1.23(1.15, 1.31)	1.26(1.20, 1.41)	0.062

静脉出血的概率下降,出现首次出血的风险上升(图1)。3个预测因子按照列线图最上端的分值线分别取值,随后将得到的分值相加算出总分,通过总分的取值可以在列线图最下端的预测线上得到相应患者1年内及2年内出现无首次食管曲张静脉出血概率的预测值。

利用ROC曲线分析列线图模型预测无首次食管曲张静脉出血的效率,1年内AUC为0.944,2年内AUC为0.893(图2)。使用Bootstrap法自抽样1000次对列线图进行内部验证,结果显示C-index值为0.852,表明模型的区分度较高(图3)。模型的校准图显示该列线图得出的预测值与实际观测值之间具有良好的一致性(图4)。

3 讨论

近年来,国内外越来越多地应用CT来诊断食管

静脉曲张。CT可以识别食管黏膜下的曲张静脉,也可以识别食管周围的曲张静脉,还可以作为评价食管静脉曲张血流动力学的工具^[13-14]。CT影像参数测量和内镜下食管静脉曲张分级之间的相关性已经被一些研究所评估^[11-12],但尚没有研究探索CT在预测首次食管曲张静脉出血方面的运用。

本研究结果表明食管静脉曲张最大直径的增大是肝硬化患者出现首次曲张静脉出血的独立危险因素。既往研究表明,诊断高危食管静脉曲张的临界值是5 mm,其具有90%的灵敏度和50%的特异度^[11,15]。食管静脉曲张最大直径<3 mm和≥5 mm被认为可以识别出低出血风险和高出血风险的肝硬化患者^[16]。目前美国临床治疗指南中,食管静脉曲张直径>5 mm的患者被推荐实施预防性治疗,如口服非选择性β受体阻滞剂及内镜下治疗,并认为食管静脉曲张直径较小的患者无需接受预防性治疗^[17]。在

表2 肝硬化食管静脉曲张患者首次曲张静脉出血的单因素及多因素Cox回归分析

Table 2 Univariate and Multivariate Cox regression analysis of factors associated with initial variceal bleeding in patients with liver cirrhosis and esophageal varices

Variables	Unifactorial analysis		Multivariate analysis	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Age	0.985(0.963-1.007)	0.182		
Sex(female)	1.064(0.630-1.796)	0.752		
Maximum diameter of esophageal varices	1.505(1.362-1.663)	<0.001		
Presence of varicose left gastric vein	2.975(1.746-5.070)	<0.001	1.436(1.279-1.613)	<0.001
Presence of paraumbilical vein	0.748(0.439-1.275)	0.286	1.115(0.596-2.084)	0.733
Thickness of spleen	1.037(1.010-1.064)	0.006		
Upper and lower diameter of spleen	1.015(1.007-1.023)	<0.001	1.019(0.983-1.056)	0.315
Portal vein internal diameter	1.063(0.996-1.133)	0.065	1.011(1.000-1.022)	0.043
Ascites				
None	—	—		
Small amount	1.172(0.652-2.104)	0.596	1.254(0.665-2.364)	0.484
Medium-large amount	2.282(1.008-5.166)	0.048	2.027(0.861-4.769)	0.106
Causes of cirrhosis				
Viral	—	—		
Alcoholic	0.748(0.290-1.934)	0.550		
Other	1.301(0.752-2.250)	0.346		
AST	0.994(0.983-1.004)	0.221		
ALT	1.012(1.000-1.024)	0.052		
TBIL	1.013(1.008-1.019)	<0.001	1.01(1.004-1.016)	0.001
ALB	0.99(0.950-1.032)	0.650		
Cr	1.007(1.000-1.014)	0.062		
PLT	1.001(0.998-1.003)	0.654		
PT	0.878(0.758-1.016)	0.080		
INR	0.158(0.028-0.897)	0.037	0.157(0.020-1.231)	0.078

HR: Hazard Ratio.

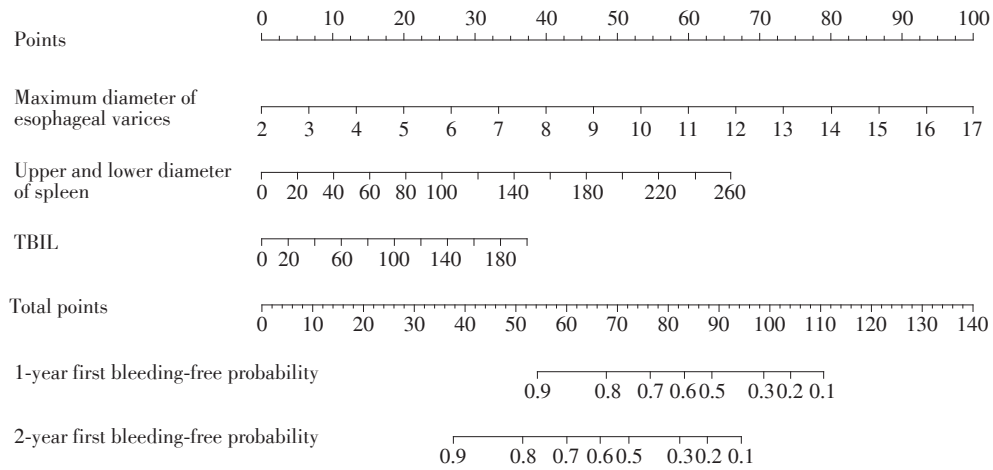


图1 预测肝硬化食管静脉曲张患者无首次曲张静脉出血的列线图模型

Figure 1 Nomogram model for predicting patients with liver cirrhosis and esophageal varice without initial variceal bleeding

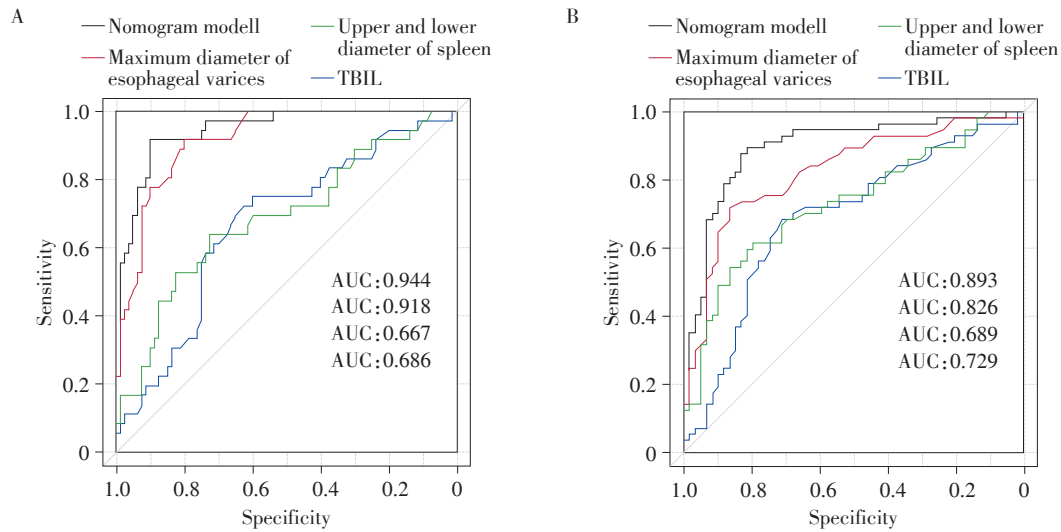


图2 列线图模型预测肝硬化食管静脉曲张患者1年内及2年内无首次曲张静脉出血的ROC曲线

Figure 2 ROC curves of the nomogram model for predicting non-initial variceal bleeding within 1 year and 2 years in patients with liver cirrhosis and esophageal varices

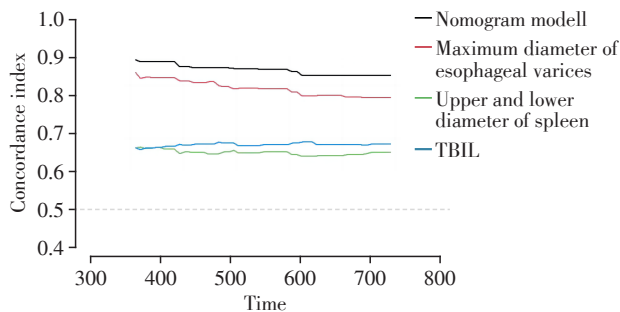


图3 列线图模型的时间依赖的C-index图

Figure 3 Time-dependent C-index plot for the nomogram model

本研究中,通过预测模型更加直观地分析食管静脉曲张最大直径对出血风险的影响。

在本研究中,脾脏上下径是首次曲张食管静脉出血的独立预测因子。脾脏的最大直径能够间接反映门静脉的压力,这与食管静脉曲张的进展及出血事件相关。CT测量脾脏参数具有简便、重复性好、误差小的特点,并且脾脏上下径与脾脏体积具有较好的一致性^[18]。所以与既往文献不同是,本研究是在CT影像上进行测量脾脏参数,而不是运用经典的超声标准来测量脾脏最大径。

之前研究未有揭露血清胆红素水平参与预测食管静脉曲张出血风险。但有研究发现,高胆红素水平可能是肝硬化患者存在曲张食管静脉的危险因素^[19]。血清胆红素水平可以反映肝硬化的严重程度,这可与门静脉高压间接相关。本研究患者的

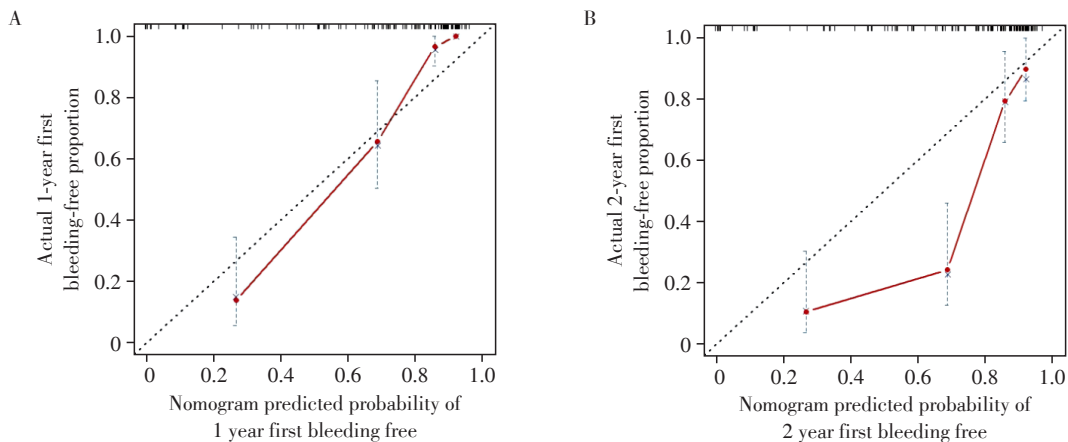


图4 列线图模型的校准曲线

Figure 4 Calibration curves for the nomogram model

血清胆红素水平与首次曲张静脉出血的关系密切,创新地将总胆红素纳入出血风险的预测模型,与其他因素结合,构建列线图模型来预测肝硬化食管静脉曲张患者首次曲张静脉出血的概率。

本研究存在一定的局限性。首先,研究队列分析是回顾性分析,尽管患者是连续纳入的,但仍存在一定的选择偏移,研究结果仍有待前瞻性或更大样本量的研究进一步验证。第二,CT图像质量可影响观察者间的一致性,随着图像技术和质量的提高,这一影响会随之减弱。

综上所述,本研究建立了一个基于食管静脉曲张最大直径、脾脏上下径、TBIL 3项指标的列线图预测模型,肝硬化食管静脉曲张患者出现首次曲张静脉出血的风险随着评分的增加而增加。该模型是一个有价值的预测曲张静脉出血风险的参考,并可以为高出血风险的肝硬化患者提供预防性治疗指导。

【参考文献】

[1] STOKKELAND K, BRANDT L, EKBOM A, et al. Improved prognosis for patients hospitalized with esophageal varices in Sweden 1969-2002 [J]. *Hepatology*, 2006, 43 (3):500-505

[2] 吴军政,刘 圣,周卫忠,等. TIPS联合PTVE治疗自身免疫性肝硬化曲张静脉出血疗效分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(8): 1142-1146

[3] FUNG B M, LEON D J, BECK L N, et al. Pre-procedural preparation and sedation for gastrointestinal endoscopy in patients with advanced liver disease [J]. *Dig Dis Sci*, 2022, 67(7): 2739-2753

[4] RAVAIOLI F, MONTAGNANI M, LISOTTI A, et al. Non-invasive assessment of portal hypertension in advanced chronic liver disease: an update [J]. *Gastroenterol Res*

Pract, 2018, 2018:4202091

[5] 袁 佳,李 俊,付 彬,等.肝硬化患者门静脉高压食管静脉曲张无创性检查的研究进展[J]. *胃肠病学*, 2020, 25(2): 121-124

[6] GASPAR R, SILVA M, CARDOSO P, et al. Spleen stiffness: a new tool to predict high-risk varices in cirrhotic patients [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 38 (10) : 1840-1846

[7] 敖香荣,林爱清. 无创指标诊断肝硬化食管静脉曲张的临床研究[J]. *内蒙古医学杂志*, 2022, 54(7): 781-785

[8] DENG H, QI X, PENG Y, et al. Diagnostic accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, and king scores for diagnosis of esophageal varices in liver cirrhosis: a retrospective study [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 3961-3977

[9] 陈 诚,须佳平,苏文婷,等. CT对肝硬化患者食管静脉曲张诊断和严重程度评估的应用价值[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2022, 32(8): 726-730

[10] WAN S, HE Y, ZHANG X, et al. Quantitative measurements of esophageal varices using computed tomography for prediction of severe varices and the risk of bleeding: a preliminary study [J]. *Insights Imaging*, 2022, 13(1): 47

[11] ZHANG Q, NIU S, YANG L, et al. A novel prognostic model for predicting the risk of first variceal hemorrhage in patients with HBV-related cirrhosis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1062172

[12] 郭茂东,胡 亮,陈燕萍,等.肝硬化患者高危食管静脉曲张列线图预测模型的构建研究[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(30): 3848-3855

[13] RONOT M, CALAME P, VILGRAIN V. Predictive value of CT for first esophageal variceal bleeding in patients with cirrhosis: score calibration and prediction [J]. *Eur J Radiol*, 2017, 93: 289

[14] CALAME P, RONOT M, BOUVERESSE S, et al. Predictive value of CT for first esophageal variceal bleeding in

patients with cirrhosis: value of paraumbilical vein patency[J]. *Eur J Radiol*, 2017, 87:45-52

[15] KIM Y J, RAMAN S S, YU N C, et al. Esophageal varices in cirrhotic patients: evaluation with liver CT[J]. *Am J Roentgenol*, 2007, 188(1):139-144

[16] SOMSOUK M, TO' O K, ALI M, et al. Esophageal varices on computed tomography and subsequent variceal hemorrhage[J]. *Abdom Imaging*, 2014, 39(2):251-256

[17] GARCIA-TSAO G, SANYAL A J, GRACE N D, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(9):2086-2102

[18] 孙 浩, 朱桂娟, 陈小宇. 多层螺旋CT测定全肝体积/脾脏体积比对诊断肝硬化的价值研究[J]. *实用肝脏病杂志*, 2020, 23(6):837-840

[19] LU Z, SUN X, HAN J, et al. Characteristics of peptic ulcer bleeding in cirrhotic patients with esophageal and gastric varices[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):20068

[收稿日期] 2023-10-19
(本文编辑:唐 震)

(上接第 204 页)

lymphoblastic leukemia - diagnosis and therapy[J]. *Ther Umsch*, 2019, 76(9):510-515

[7] DI GREGORIO J, PETRICCA S, IORIO R, et al. Mitochondrial and metabolic alterations in cancer cells[J]. *Eur J Cell Biol*, 2022, 101(3):151225

[8] SAITO T, WEI Y, WEN L, et al. Impact of acute lymphoblastic leukemia induction therapy: findings from metabolomics on non-fasted plasma samples from a biorepository[J]. *Metabolomics*, 2021, 17(7):64

[9] CHIU M, TAURINO G, DANDER E, et al. ALL blasts drive primary mesenchymal stromal cells to increase asparagine availability during asparaginase treatment[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(23):5164-5178

[10] ENDICOTT M, JONES M, HULL J. Amino acid metabolism as a therapeutic target in cancer: a review[J]. *Amino Acids*, 2021, 53(8):1169-1179

[11] LIU J Y, WELLEN K E. Advances into understanding metabolites as signaling molecules in cancer progression[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2020, 63:144-153

[12] RATAN C, CICILY K D D, NAIR B, et al. MUC glycoproteins: potential biomarkers and molecular targets for cancer therapy[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2021, 21(2):132-152

[13] LIN W R, YE H C T. GALNT14: an emerging marker capable of predicting therapeutic outcomes in multiple cancers[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4):1491

[14] PILLAI P M, MALLORY N, PIERRO J, et al. Activation of the mitogen-activated protein kinase-extracellular signal-regulated kinase pathway in childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2022, 69(10):e29771

[15] PETRINI M, FELICETTI F, BOTTERO L, et al. HOXB1 restored expression promotes apoptosis and differentiation in the HL60 leukemic cell line[J]. *Cancer Cell Int*, 2013, 13(1):101

[16] IQBAL Z, ABSAR M, AKHTAR T, et al. Integrated genomic analysis identifies ANKRD36 gene as a novel and common biomarker of disease progression in chronic myeloid leukemia[J]. *Biology(Basel)*, 2021, 10(11):1182

[收稿日期] 2023-07-19
(本文编辑:唐 震)