

基于 MRI 影像组学预测脑膜瘤基因表型可行性的研究进展

欧阳治强 综述 鲁毅, 孙学进 审核

【摘要】 基因组学通过研究肿瘤生长、发展内在机制,向人们揭示了基因与肿瘤之间广泛而强烈的联系,而影像组学发展至今已在肿瘤诊断、良恶性分级、复发及预后预测方面取得了丰硕的成果。当基因组学与影像组学相遇时,便结合成为一个全新的领域——影像基因组学。通过影像基因组学预测脑膜瘤基因表型能为外科手术方案制定、术后复发以及预后评价提供前瞻性的医学信息,现就基于 MRI 影像组学预测脑膜瘤基因表型的可行性予以综述。

【关键词】 脑膜瘤;影像组学;基因组学;影像基因组学;磁共振成像

【中图分类号】 R739.45; R445.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)09-1170-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.09.018

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



脑膜瘤(meningioma)是除胶质细胞瘤外颅内最常见的肿瘤,约占所有颅内肿瘤的 37%^[1],由脑膜皮细胞即蛛网膜细胞所形成。2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类联合组织学与分子学特征,将脑膜瘤分为 3 级 15 个亚型^[2],目前,该分级已被证实能够预测手术治疗后的复发风险,对决定治疗时考虑脑膜瘤复发和症状进展极为重要^[3-4]。然而,仅仅依靠术后切除标本获取脑膜瘤组织病理学或遗传分子学特征已不再能满足神经外科医生的需求,并且这样的模式也不利于患者接受最有利的治疗。因此,我们需要一个能前瞻性预测脑膜瘤基因表型的可靠手段来为临床决策的制定提供重要的参考信息。随着基因组学(genomics)研究的深入,肿瘤发生、发展的内在原因越发明了,人们将不同基因表型与肿瘤异质性(侵袭性、恶性程度、转移及复发可能等)相关联,再将这些肿瘤异质性通过医学成像技术进行转化,从而搭建能够沟通遗传特性与影像特征的桥梁——影像基因组学(radiogenomics),实现通过影像组学特征分析预测肿瘤基因表型的可能。

本综述将首先介绍基因组学和影像组学(radiomics)在脑膜瘤中的研究进展,随后就影像基因组学在其他系统肿瘤中的研究现状进行概述,最后对基于 MRI 影像基因组学预测脑膜瘤基因表型的可行性以及当前所面临的问题和挑战展开讨论。

脑膜瘤基因组学

人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth

factor receptor 2, HER2)基因又名 C-erbB2 基因,该基因于 20 世纪 80 年代被 3 个研究小组同时独立发现,定位于染色体 17q12-21.32,编码一种由 1255 个氨基酸所组成的跨膜精蛋白——HER2 蛋白。HER2 基因是迄今为止人类研究较为透彻的一种原癌基因,其在人体内异常增殖是影响乳腺癌生长与转移最为重要的原因之一,大约 30% 的乳腺癌患者可出现 HER2 基因的过度表达,且该类患者一般预后较差。然而,HER2 基因并不只局限于乳腺癌,有研究表明人类约 30% 的肿瘤组织中存在 HER2 基因的扩增/过度表达,脑膜瘤亦在其中。Wang 等^[3]通过使用 FISH 检测技术,对良性非复发性、良性复发性、非典型性和恶性脑膜瘤各 20 例进行针对 HER2 蛋白的免疫组化研究,结果显示良性非复发组、良性复发组、非典型性组和恶性组的 HER2 蛋白阳性率分别为 15%、30%、35% 和 50%,该结果证实 HER2 基因的过度表达与脑膜瘤分级和复发密切相关。Wang 等^[4,5]的另外两项研究则表明 HER2 基因的表达及调控可影响脑膜瘤肿瘤细胞在体内的增殖、凋亡、侵袭和转移能力。梁颖莉等^[6]的研究进一步证实 HER2 基因阳性表达程度与脑膜瘤术后无进展生存期密切相关。

Survivin 基因是 Ambrosini 等^[7]于 1997 年经效应细胞蛋白酶受体(effector cell protease receptor-1, EPR-1)cDNA 在人类基因组库的杂交筛选中分离出来的,是凋亡抑制基因家族的新成员^[8]。Survivin 基因直接作用于一种调节细胞生长、分化与凋亡的蛋白酶-天冬氨酸-胱氨酸特异性蛋白酶(cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase),通过抑制 Caspase-3 和 Caspase-7 的活性,从而间接抑制细胞凋亡。Survivin 基因具有肿瘤特异性,几乎在所有的肿瘤组织中均有表达,脑膜瘤亦不除外。Das 等^[9]通过 90 例良性

作者单位:650032 昆明,昆明医科大学第一附属医院影像科/脑功能研究室

作者简介:欧阳治强(1995—),男,云南昭通人,硕士研究生,主要从事中枢神经系统影像研究工作。

通讯作者:孙学进, E-mail: sunxuejinkm@126.com

脑肿瘤的队列分析,发现 Survivin 基因在 94% (85/90) 的样本中呈阳性表达。Fazilet 等^[10]的研究发现 Survivin 基因表达程度与核蛋白指数 Ki-67 之间呈正相关关系,即 Survivin 表达与脑膜瘤恶性程度存在重要联系。另外,焦建同等^[11]的研究发现 Survivin IDS6~12 组患者的复发和死亡风险比 IDS0~4 组分别增高 12 倍和 3 倍,且无复发生存期和生存期均明显缩短,证实了 Survivin 基因阳性表达与脑膜瘤复发密切相关,可作为预测脑膜瘤不良预后的有效指标。

B 细胞淋巴瘤-2 (B cell lymphoma-2, Bcl-2) 基因也是一种凋亡抑制基因,最初在伴有 t(14, 18) 染色体异位的滤泡状 B 细胞淋巴瘤中被发现。目前,基因组学研究已发现多个与 Bcl-2 同源性较高的基因,它们都参与 Bcl-2 基因介导的细胞凋亡,一部分起协同作用,另外一部分起拮抗作用。Bcl-2 基因编码一种定位于线粒体、内质网及核周膜的蛋白质——Bcl-2 蛋白。现阶段研究表明,Bcl-2 基因不仅能抑制 p53 基因介导的细胞凋亡机制,还能通过抗氧化、离子通道蛋白和吸附/锚定蛋白以及抑制钙离子跨膜流动等机制实现抑制细胞程序性死亡。迄今,国内外有关 Bcl-2 基因与脑膜瘤侵袭性、恶性程度、复发及预后相关性的研究还相对较少,郭孝龙等^[12]与宋魏等^[13]的研究皆表明 Bcl-2 的阳性表达与脑膜瘤的分级无明确相关性。然而,Roessler 等^[14]通过对 62 例脑膜瘤患者进行免疫组化分析,发现脑膜瘤中 Bcl-2 阳性肿瘤细胞数量与肿瘤等级之间存在显著负相关关系。基于 Bcl-2 介导抑制细胞凋亡机制的复杂性,有关 Bcl-2 及其家族基因表达同脑膜瘤发生、发展的联系还有待进一步研究。

p53 基因于 1979 年由 Lane 等在 SV40 感染的小鼠细胞中发现^[15],该基因定位于染色体 17p13.1,编码一种由 393 个氨基酸所组成的蛋白质——p53 蛋白,因该蛋白条带出现在 Marker 所示 53KDa 处故而得名。p53 基因是人体内最重要的抑癌基因,其在细胞周期中起着重要的调控作用,野生型 p53 基因能够抑制并杀灭肿瘤细胞,同时还能抑制肿瘤血管生成,有效防止肿瘤的复发和转移,而当 p53 基因发生突变时,不但失去抑制肿瘤细胞生长的功能,反而会致使肿瘤发生、发展。p53 基因突变所涉及的肿瘤类型极为广泛,包括肝癌、乳腺癌、膀胱癌、胃癌和前列腺癌等,有研究表明人类 50% 以上的肿瘤组织中存在 p53 基因突变^[16],而脑膜瘤作为颅内最为常见的肿瘤之一,其肿瘤大小、恶性程度、复发率及预后等均与 p53 基因有着密切联系。Pavelin 等^[17]通过回顾性研究证实 p53 基因免疫组化的表达与脑膜瘤体积呈正相关关系。Pecina-Šlaus 等^[18]以及 Trott 等^[19]的研究则证实 p53 基因的表达与脑膜瘤恶性程度显著相关,且女性患者

p53 基因突变发生率明显高于男性患者,同时,Trott 等的研究还表明 p53 蛋白在脑膜瘤复发中有着潜在作用。

2 型神经纤维瘤病 (neuro fibromatosis type 2, NF2) 基因于 1993 年同时由两个实验室分离并鉴定,是一种抑癌基因^[20],该基因定位于染色体 22q12.2,编码一种由 595 个氨基酸所组成的蛋白质——Merlin 蛋白。Merlin 是一种多功能的抑癌蛋白,能与 PIKE、eIF3c 发生相互作用,影响细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 的表达和细胞增殖,介导接触依赖性增殖抑制,当 NF2 基因突变时,会使编码的 Merlin 蛋白丢失,导致 2 型神经纤维瘤病以及散发性脑膜瘤的发生^[21,22]。NF2 基因的表达在很大程度上决定了脑膜瘤的好发部位、男女发病比例以及恶性转化,Youngblood 等^[23]通过对 3016 例脑膜瘤所组成的巨型队列进行驱动基因靶向测序,发现非 NF2 基因突变型脑膜瘤好发于前颅底区域,且非 NF2 基因突变型脑膜瘤的男性患者明显多于女性。Zhang 等^[24]则通过使用 Agilent SureSelect Human All Exon 试剂盒在 Illumina HiSeq2000 平台上对 5 个恶性脑膜瘤进行外显子组基因测序,发现 NF2 基因突变在脑膜瘤恶性转化进程中起重要作用。另外,Clark 等^[25]进一步证实非 NF2 基因突变型脑膜瘤几乎都为良性 (I 级),且染色体稳定性高,好发于颅底内侧面,相反,NF2 基因突变和/或 22 号染色体缺失的脑膜瘤更有可能是非典型脑膜瘤 (II 级),且染色体稳定性差,好发于小脑半球。

脑膜瘤影像学

1. 诊断及鉴别诊断

脑膜瘤病理亚型众多,其中血管瘤型脑膜瘤 (angioma meningeoma, AM) 与颅内孤立性纤维性肿瘤/血管外皮细胞瘤 (solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma, SFT/HPC) 的形态学特点具有高度相似性,然而,SFT/HPC 侵袭性较高,局部复发率可达 90%^[26],术前准确区分两种肿瘤对于手术方案的制定、后期治疗及预后评估有着重要意义,仅通过常规可视化 MRI 序列鉴别两者难度较大且可靠性较差。Kanazawa 等^[27]对 43 例确诊为 SFT/HPC、AM 和其他 I 级脑膜瘤的术前 MRI 表观扩散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 进行纹理分析,比较并评估三组的 ADC 值和纹理参数,结果显示 ADC 图纹理分析中熵鉴别 AM 与 SFT/HPC 的灵敏度和特异度均为 100%。而张烁等^[28]的研究进一步证实熵值具有较高的鉴别效能。临床中除 AM 与 SFT/HPC 的术前鉴别诊断较为困难外,桥小脑角区 (cerebello pontine angle, CPA) 脑膜瘤与前庭神经鞘瘤 (vestibular

schwannoma, VS) 术前 MRI 检查常因缺乏特征性表现, 鉴别诊断亦较为困难, 又因两种肿瘤常规手术入路的不同(桥小脑角区脑膜瘤经枕下乙状窦后入路切除, 前庭神经鞘瘤常行扩大经迷路入路切除^[29]), 术前准确诊断对于手术方案的制定尤为关键。郑昀旭等^[30]对 35 例桥小脑角区脑膜瘤与前庭神经鞘瘤的术前 T1WI 图像进行纹理分析, 发现异质性鉴别两种肿瘤的效能最高, ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.87, 灵敏度和特异度分别为 84.2%、75.0%。

2. 分级预测

2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类将脑膜瘤分为良性、中间型和恶性 3 个等级, 该分级已被证实能够预测手术治疗后的复发风险, 对决定治疗时考虑脑膜瘤复发和症状进展极为重要^[31,32]。常规意义上病理学结合免疫组化是脑膜瘤分级诊断的“金标准”, 然而该手段为有创性且通过外科手术治疗后所得的病理分级结果往往不能指导手术方案的制定, 对患者预后评价的时效性不佳, 给人一种亡羊补牢的感觉。因此, 脑膜瘤术前影像分级诊断成为了研究热门, MRI 平扫及增强扫描能够对具有典型影像学特征的良恶性脑膜瘤进行区分, 现阶段磁共振 ADC 值、动态增强/动脉自旋标记-灌注成像(DEC/ASL-PWI)定量分析技术已能为脑膜瘤分级诊断提供有利信息^[33,34], 但可靠性与实用性还有待进一步研究。影像组学方面, Laukamp 等^[35]基于多参数 MRI 特征分析对非侵袭性脑膜瘤术前分级准确性进行研究, 对 71 例脑膜瘤术前 MRI 图像数据, 包括 T₁WI、T₂WI、液体衰减反转恢复 (FLAIR)、扩散加权成像 (DWI)、表观扩散系数 (ADC) 及 T₁WI 对比增强序列 (T₁CE) 进行影像组学特征分析, 最终获得了 4 个预测效能较好的组学特征, 分别为 FLAIR 形状的圆度 AUC 为 0.80, FLAIR/T₁CE-灰阶聚类阴影级别 AUC 为 0.80, DWI/ADC 灰阶可变性 AUC 为 0.72, FLAIR/T₁CE 灰阶能量 AUC 为 0.76。此外, Zhu 等^[36]利用卷积神经网络 (convolutional neural network, CNN) 从 181 例脑膜瘤病例中提取 2048 个影像组学特征, 通过 RF 模型筛选重要性值超过 0.001 的深度学习特征, 在此基础上经过线性判别分析分类器建立影像组学深度学习 (deep learning radiomics, DLR) 模型, 后经多中心验证得到 DLR 模型预测脑膜瘤分级的 AUC 为 0.811, 灵敏度和特异度分别为 76.9% 和 89.8%。方谦昊等^[37]通过对 CNN-LeNet-5 模型从 softmax 层、网络结构、迭代下降速率、epoch 几个方面进行改进, 使得脑膜瘤影像组学分级模型 AUC 升高至 0.91。

3. 预后评价

早在 2014 年 Aerts 等^[38]从 1019 例肺癌以及头颈部肿瘤患者的 CT 扫描数据中提取了 440 个影像组学特征, 包括灰度分布、形状和纹理等, 经分析发现这些组学特征与肿瘤的基因表型、预后表型存在一定关联。目前, 有关影像组学预测脑膜瘤预后表型的研究还相对较少。Gennatas 等^[39]基于 257 例接受手术治疗的脑膜瘤患者的术前信息 (患者人口统计学和影像学特征)、手术及术后信息 (切除程度 Simpson 分级和 WHO 分级) 分别建立预后预测模型, 发现两种模型不仅可以预测肿瘤局部复发 (AUC 分别 0.73、0.74), 还能对总生存期进行有效预测 (AUC 分别为 0.68、0.72)。Speckter 等^[40]利用 T₁WI、T₂WI 以及扩散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 图像纹理分析预测伽玛刀放射外科手术 (gamma knife radiosurgery, GKRS) 治疗后脑膜瘤的体积变化, 发现 DTI 最小特征值 (L3) 和 T₂WI 标准差 (SD) 与术后肿瘤体积变化显著相关, 可用于脑膜瘤 GKRS 治疗后预后评价。

影像基因组学在其他系统肿瘤中的研究现状

1. 乳腺癌影像基因组学

临床根据 HER-2 基因以及雌、孕激素受体表达情况, 将乳腺癌分为 4 个分子亚型, 即 luminal-A、B、C、D 型, 不同亚型采取的治疗方式不同, 预后也不同^[41]。2014 年 Mazurowski 等^[42]从 48 例乳腺癌患者术前 MRI 图像中提取了包括形态、纹理及动态增强特征等在内的 23 个影像特征, 以基因表达分析结果为最终参照, 分两部分进行关联性分析, 证实动态对比增强特征预测 luminal-B 型乳腺癌的鲁棒性最佳, 即乳腺癌增强比和背景组织增强比的比值越高越可能是 luminal-B 型。此外, 薛珂等^[43]的研究发现基于 DWI 和 DCE-MRI 影像组学特征构建的预测模型具有良好的稳定性及诊断效能, 是识别 HER-2 过表达型乳腺癌的一种潜在手段。

2. 前列腺癌影像基因组学

前列腺癌是中老年男性最常见的恶性肿瘤之一, 它的发生与发展与多种癌基因密切相关。McCann 等^[44]于 2016 年发表了首篇关于前列腺癌影像基因组学的研究报告, 通过对 45 个外周带癌灶进行以免疫组化结果为参照的 MRI 影像组学特征分析, 发现细胞外间隙和血浆之间的反向回流速率常数与基因功能磷脂酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 基因表达呈较弱的负相关性。然而, 该研究因没有针对多项测试的调整以及缺乏外部验证, 导致可信度存疑。随后, Stoyanova 等^[45]基于多参数 MRI 引导下的穿刺活检术分析了 17 个前列腺癌灶的

MRI 定量特征与前列腺癌风险基因表达谱之间的关系,经多项测试调整后,发现有 64 个影像组学特征与 3 个不良预后基因表型之间存在显著相关性。

3. 胶质细胞瘤影像基因组学

胶质细胞瘤是颅内最常见的肿瘤,涉及的年龄范围最广,WHO I-IV 级皆有分布,而异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenases, IDH)基因作为胶质瘤研究中最主要的基因,其状态与胶质瘤的恶性程度、预后等息息相关。2019 年向往^[46]对 48 例胶质细胞瘤患者的术前 T1CE 图像进行纹理分析,发现灰度共生矩阵中的差方差(S)预测 IDH 基因表型的 AUC 为 0.79,敏感度为 58.8%,特异度为 87.1%。Lewis 等^[47]对 97 例胶质细胞瘤患者术前 T₂WI、ADC 及 T1CE 图像进行纹理分析,再通过逻辑回归模型进行相关性检验,结果显示 ADC 模型预测胶质细胞瘤 IDH 分型的 AUC 为 0.88,灵敏度为 85.7%,特异度为 78.4%,T₂WI 预测的 AUC 为 0.82,灵敏度和特异度分别为 83.1%、78.9%,T1CE 模型的 AUC 为 0.95,灵敏度和特异度分别为 91.9%、100%,而将 3 种序列组合预测 IDH 分型的 AUC 为 0.98,敏感度和特异度分别为 90.5%、94.5%。以上两位学者的研究均证实基于 MRI 影像组学特征分析在预测 IDH 基因型中具有重要价值。

4. 可行性

经过以上概述,我们可知随着基因组学研究的深入,越来越多与脑膜瘤发生、发展密切相关的基因被揭示,对这些基因的表达状态进行术前预测已然成为神经外科医生行使临床决策前较为迫切的需求,而伴随着影像组学在脑膜瘤鉴别诊断、分级预测及预后评价等方面取得的丰硕成果以及基于影像基因组学预测肿瘤基因表型在多系统中得到的验证,使得基于 MRI 影像基因组学预测脑膜瘤基因表型具备充分的可行性和极高的临床、科研价值。

5. 问题与挑战

基因表型的测定:基因-蛋白免疫组化检测试剂缺乏、基因测序费用高昂,是影响基因表型测定最主要的原因。另外,测定需要借助穿刺或手术切除,而穿刺通常容易出现取样误差,且不能提供肿瘤内的全面分子特征^[48]。基因定量分析技术还有待进一步开发也给影像基因组学分层预测带来了挑战^[49]。

高质量标准化图像的获取:MRI 技术的迅猛发展为影像特征分析提供了丰富的序列选择,但由于 MRI 检查设备和扫描序列的不统一、自动分割技术的欠普及,导致图像质量良莠不齐,从而给基于灰度值的特征如直方图、纹理分析等带来不利影响。

多中心验证:现有的影像组学研究大多是单一机

构的小样本探索,所得结论缺乏广泛验证,可靠性与准确性存疑;而多中心验证需要联合具备同级数据处理能力的单位,成本高、耗时长。

总之,通过影像基因组学对脑膜瘤进行术前基因表型的预测具备较高的临床及科研价值,相信随着影像组学及基因组学相关技术的不断完善,脑膜瘤术前基因表型预测将成为一项给临床决策带来深远影响的重要技术手段。

参考文献:

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014[J]. Neuro Oncol, 2017, 19(5):1-88.
- [2] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(6):803-820.
- [3] Wang CL, Mei JH, Wang SS, et al. Expression of HER2/neu in meningiomas: an immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization study[J]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2010, 39(3):156-160.
- [4] Wang WJ, Tu Y, Wang SS, et al. Role of HER-2 activity in the regulation of malignant meningioma cell proliferation and motility[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(3):3575-3582.
- [5] Wang ZY, Wang WJ, Xu S, et al. The role of MAPK signaling pathway in the Her-2-positive meningiomas[J]. Oncol Rep, 2016, 36(2):685-695.
- [6] 梁颖莉,余力,熊威斌,等. HER2、p-AKT、FASN 及 Ki-67 在脑膜瘤中的表达及意义[J]. 广东医学, 2015, 36(17):2716-2719.
- [7] Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma[J]. Nat Med, 1997, 3(8):917-921.
- [8] 岳英杰,费昶,张健. 脑膜瘤 WHO 分级及其基因学研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(9):1788-1790.
- [9] Das A, Tan WL, Smith DR. Expression of the inhibitor of apoptosis protein survivin in benign meningiomas[J]. Cancer Lett, 2003, 193(2):217-223.
- [10] Fazilet K, Zorludemir S, Bal N, et al. The expression of survivin and Ki-67 in meningiomas: correlation with grade and clinical outcome[J]. J Neurooncol, 2004, 67(1-2):209-214.
- [11] 焦建同,黄进,程超,等. Survivin 在脑膜瘤的表达特点及其预测预后的价值[J]. 临床神经外科杂志, 2018, 15(4):241-245.
- [12] 郭孝龙,吴进松,程小兵,等. BCL-2 家族蛋白在脑膜瘤细胞中的表达及其临床意义[J]. 中国临床医学, 2008, 15(5):719-720.
- [13] 宋魏,孙森森,张建波,等. MDM2 Bcl-2 AR 的表达与脑膜瘤病理类型的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(13):1448-1453.
- [14] Roessler K, Dietrich W, Kitz K. Expression of BCL-2 oncoprotein on tumor cells and tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) in meningiomas[J]. Neurosurg Rev, 1999, 22(4):205-209.
- [15] 桑梅香. p73 α 与 14-3-3 σ 在不同乳腺癌细胞系中的表达及其相互作用的研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2006.
- [16] Csonka T, Murányk B, Szepesi R, et al. Original article poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) and p53 labelling index

- correlates with tumour grade in meningiomas[J]. *Folia Neuro-pathol*, 2014, (52)2:111-120.
- [17] Pavelin S, Becic K, Forempoher G, et al. Expression of ki-67 and p53 in meningiomas[J]. *Neoplasma*, 2013, 60(5):480-485.
- [18] Pečina-Šlaus N, Kafka A, Vladušić T, et al. Loss of p53 expression is accompanied by upregulation of beta-catenin in meningiomas; a concomitant reciprocal expression[J]. *Int J Exp Pathol*, 2016, 97(2):159-169.
- [19] Trott G, Pereira-Lima JF, Leães CG, et al. Abundant immunohistochemical expression of dopamine D2 receptor and p53 protein in meningiomas: follow-up, relation to gender, age, tumor grade, and recurrence[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2015, 48(5):415-419.
- [20] 赵建祥, 卞留贯, 孙青芳. NF2 基因表达 Merlin 蛋白的作用机制[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2010, 15(3):138-140.
- [21] Lee S, Karas PJ, Hadley CC, et al. The role of merlin/NF2 loss in meningioma biology[J]. *Cancers*, 2019, 11(11):1633-1646.
- [22] Waldt N, Scharnetzki D, Kessler C, et al. Loss of PTPRJ/DEP-1 enhances NF2/Merlin-dependent meningioma development[J]. *J Neurol Sci*, 2020, 408(1):116553.
- [23] Youngblood MW, Duran D, Montejó JD, et al. Correlations between genomic subgroup and clinical features in a cohort of more than 3000 meningiomas[J]. *J Neurosurg*, 2019, 25(10):1-10.
- [24] Zhang X, Jia H, Lu Y, et al. Exome sequencing on malignant meningiomas identified mutations in neurofibromatosis type 2 (NF2) and meningioma 1 (MN1) genes[J]. *Discov Med*, 2014, 18(101):301-311.
- [25] Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO[J]. *Science*, 2013, 339(6123):1077-1080.
- [26] 刘琪, 丛玉玮, 鹿芃恬, 等. 颅内孤立性纤维性肿瘤/血管外皮瘤和脑膜瘤的鉴别分析[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2019, 53(3):256-260.
- [27] Kanazawa T, Minami Y, Jinzaki M, et al. Preoperative prediction of solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma and angiomatous meningioma using magnetic resonance imaging texture analysis[J]. *World Neurosurg*, 2018, 120(10):1208-1216.
- [28] 张烁, 程敬亮, 王程程, 等. MRI 纹理分析对鉴别孤立性纤维性肿瘤/血管周细胞瘤与血管瘤型脑膜瘤的临床价值[J]. *放射学实践*, 2019, 34(8):841-846.
- [29] Ishikawa K, Haneda J, Okamoto K. Decreased vestibular signal intensity on 3D-FIESTA in vestibular schwannomas differentiating from meningiomas[J]. *Neuroradiology*, 2013, 55(3):261-270.
- [30] 郑昀旭, 徐阳, 范光伟, 等. 纹理分析在前庭神经鞘瘤和桥脑小脑角脑膜瘤鉴别中的应用价值[J]. *局解手术学杂志*, 2019, 28(5):47-50.
- [31] 卓少伟, 黄柳军, 郭少雷, 等. 脑膜瘤手术/放疗后复发率的调查与分析[J]. *岭南现代临床外科*, 2017, 17(6):742-746+750.
- [32] Saraf S, McCarthy BJ, Villano JL. Update on meningiomas[J]. *Oncologist*, 2011, 16(11):1604-1613.
- [33] Manisha B, Masanori N, Kiyohisa K, et al. Histological grade of meningioma: prediction by intravoxel incoherent motion histogram parameters[J]. *Acad Radiol*, 2020, 27(3):342-353.
- [34] 胡晓甜. DCE-PWI 和 ASL 定量分析在脑膜瘤病理分级及分型中的应用[D]. 延安: 延安大学, 2018.
- [35] Laukamp KR, Shakirin G, Baeßler B, et al. Accuracy of radiomics-based feature analysis on multiparametric magnetic resonance images for noninvasive meningioma grading[J]. *World Neurosurg*, 2019, 132(12):e366-e390.
- [36] Zhu Y, Man C, Gong L, et al. A deep learning radiomics model for preoperative grading in meningioma[J]. *Eur J Radiol*, 2019, 116(7):128-134.
- [37] 方谦昊, 朱红, 何瀚志, 等. 基于卷积神经网络的脑膜瘤亚型影像自动分级[J]. *南京师大学报(自然科学版)*, 2018, 41(3):22-27.
- [38] Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach[J]. *Nat Commun*, 2014, 5(1):1-9.
- [39] Gennatas ED, Wu A, Braunstein SE, et al. Preoperative and post-operative prediction of long-term meningioma outcomes[J]. *PLoS one*, 2018, 13(9):198-199.
- [40] Speckter H, Bido J, Hernandez G, et al. Pretreatment texture analysis of routine MR images and shape analysis of the diffusion tensor for prediction of volumetric response after radiosurgery for meningioma[J]. *J Neurosurg*, 2018, 129(1):31-37.
- [41] Yoon J, Kim D, Koo J. Implications of differences in expression of sarcosine metabolism-related proteins according to the molecular subtype of breast cancer[J]. *J Transl Med*, 2014, 12(1):149.
- [42] Mazurowski MA, Zhang J, Grimm LJ, et al. Radiogenomic analysis of breast cancer: luminal B molecular subtype is associated with enhancement dynamics at MR imaging[J]. *Radiology*, 2014, 273(2):365-372.
- [43] 薛珂, 李卓琳, 李振辉, 等. 多参数 MRI 影像组学特征识别 HER-2 过表达型乳腺癌[J]. *放射学实践*, 2020, 35(2):186-189.
- [44] Mccann SM, Jiang Y, Fan X, et al. Quantitative multiparametric MRI features and PTEN expression of peripheral zone prostate cancer: a pilot study[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2016, 206(3):559-565.
- [45] Stoyanova R, Pollack A, Takhar M, et al. Association of multiparametric MRI quantitative imaging features with prostate cancer gene expression in MRI-targeted prostate biopsies[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(33):53362-53376.
- [46] 向往. 磁共振纹理特征准确预测 IDH-1 突变型胶质瘤的临床价值[J]. *现代医用影像学*, 2019, 28(12):2577-2581.
- [47] Lewis MA, Ganeshan B, Barnes A, et al. Filtration-histogram based magnetic resonance texture analysis (MRTA) for glioma IDH and 1p19q genotyping[J]. *Eur J Radiol*, 2019, 113(4):116-123.
- [48] Fathi KA, Nabil M, Zeinali ZM, et al. Characterization of active and infiltrative tumorous subregions from normal tissue in brain gliomas using multiparametric MRI[J]. *Magn Reson Imaging*, 2018, 48(4):938-950.
- [49] Mojca MU, Erin BS, Adrian JV, et al. High-content screening for quantitative cell biology[J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(8):598-611.

(收稿日期: 2020-04-15 修回日期: 2020-07-06)