

## · 神经肿瘤的免疫治疗专题 ·

基于影像组学术前无创性预测脑胶质瘤 **PD-1** 基因表达水平

李一鸣 李冠璋 张伟 钱增辉

100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科

通信作者: 钱增辉, Email: 370453167@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.11.005

**【摘要】目的** 通过使用术前 MRI 提取的影像组学特征建立机器学习模型预测脑胶质瘤患者关键免疫检查点程序性死亡受体 1(*PD-1*)基因的表达水平。**方法** 于 2024 年 1—8 月回顾性收集 133 例来自 TCGA 数据库的患者, 并使用 R 软件中的随机抽样“sample 函数”以 2 : 1 比例将患者随机分为训练组(89 例)和验证组(44 例)。通过 LASSO 算法进行特征筛选和预测模型的构建。通过受试者工作特征(ROC)曲线在训练组和验证组中评估预测模型的预测效率。通过决策曲线分析评估预测模型的临床适用性。**结果** 基于 LASSO 算法筛选出 6 个影像组学特征, 并构建了预测模型。在训练组和验证组中进行 ROC 曲线分析, 一致性指数(*C*-index)分别为 0.815 和 0.728, 预测准确度分别为 80.9% 和 72.7%。**结论** 脑胶质瘤患者关键免疫检查点 *PD-1* 的表达水平可以通过术前 MRI 数据和影像组学技术进行预测。

**【关键词】** 脑胶质瘤; 核磁共振影像; 影像组学; 免疫治疗; *PD-1***基金项目:** 国家自然科学基金(82101993)**Preoperative non-invasive prediction of *PD-1* gene expression levels in gliomas based on radiomics**

Li Yiming, Li Guanzhang, Zhang Wei, Qian Zenghui

Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: Qian Zenghui, Email: 370453167@qq.com

**【Abstract】Objective** To establish a machine learning model using radiomics features extracted from preoperative MRI to predict the expression levels of the key immune checkpoint, programmed death receptor-1 (*PD-1*) gene, in patients with glioma. **Methods** From January to August 2024, 133 patients were retrospectively collected from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database. Using the random sampling "sample function" in R software, patients were randomly assigned in a 2 : 1 ratio to training group (89 cases) and validation group (44 cases). Feature selection and predictive model construction were performed using the LASSO algorithm. The predictive performance of the model was evaluated on the training and validation sets using the receiver operating characteristic (ROC) curve. The clinical practicality of the model was assessed through decision curve analysis. **Results** Six radiomics features were selected using the LASSO algorithm, and a predictive model was constructed. Six radiomics features were selected using the LASSO algorithm, and a predictive model was constructed. ROC curve analysis on the training and validation sets yielded *C*-index values of 0.815 and 0.728, respectively, with accuracy rates of 80.9% and 72.7%. **Conclusions** The expression level of *PD-1*, a key immune checkpoint in glioma patients, can be predicted using preoperative MRI data and radiomics technology.

**【Key words】** Glioma; Magnetic resonance imaging; Radiomics; Immunotherapy; *PD-1***Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82101993)

脑胶质瘤是最常见的脑实质内肿瘤, 其恶性程度高、侵袭性强, 已成为青壮年第 1 位肿瘤死因<sup>[1]</sup>。其中恶性程度最高的胶质母细胞瘤即使经过手术与同步放化疗治疗, 中位生存期仅 14.6 个月, 5 年生存率仍不足 10%<sup>[2]</sup>。因此, 开发新的治疗方法是该领域迫在眉睫的研究议题。在脑胶质瘤中, 目前已

有临床试验表明, 抗程序性死亡受体 1(programmed death receptor 1, *PD-1*)的靶向药物能够显著延长约 10% 的胶质母细胞瘤患者的生存期<sup>[3]</sup>; 术前新辅助应用抗 *PD-1* 的靶向药物治疗复发胶质母细胞瘤患者能够显著延长患者的生存期<sup>[4-5]</sup>。但并非所有的脑胶质瘤患者对免疫检查点抑制剂均有良好的治疗

反应, *PD-1*基因的表达水平对判断患者是否适合接受免疫治疗具有重要的指导意义<sup>[6]</sup>。

目前需要手术或活检取得肿瘤组织后才能测定免疫检查点*PD-1*的表达水平,成本较高且难以在术前对新辅助用药进行指导。多模态MRI能够无创性地刻画肿瘤组织的形态学特征,已被广泛用于指导脑胶质瘤的诊治。伴随着计算机技术的发展和影像学研究的进步,人们对MRI的解读也越来越深入。MRI图像绝不仅仅是图片,而是蕴含了肿瘤分子遗传学信息的数据资料<sup>[7]</sup>。研究表明,通过影像组学技术能够反映某些肿瘤的免疫细胞浸润状态<sup>[8]</sup>。但是目前脑胶质瘤关键免疫检查点的状态与影像学特征之间的关联尚不清楚。本研究拟在脑胶质瘤中,利用术前多模态MRI结合影像组学技术术前无创性预测脑胶质瘤关键免疫检查点*PD-1*的状态。

## 一、对象与方法

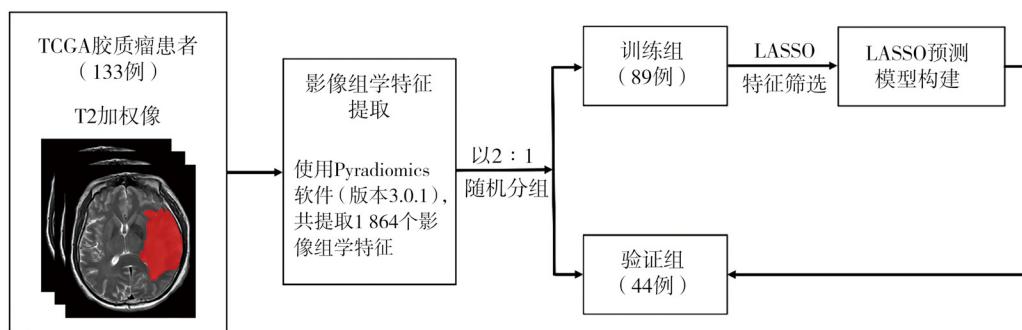
1. 研究对象:于2024年1—8月,回顾性纳入来自TCGA(The Cancer Genome Atlas)数据库的脑胶质瘤患者133例(包括LGG和GBM 2个数据集)。纳入标准:(1)病理诊断为脑胶质瘤;(2)有可用的术前T2加权(T2)MR图像;(3)已知*PD-1*基因表达水平。排除标准:复发的脑胶质瘤患者。本研究符合《赫尔辛基宣言》要求。在TCGA基因表达数据库中根据*PD-1*基因表达水平的中位数将患者分为*PD-1*低表达组(67例)和*PD-1*高表达组(66例)。本研究拟基于患者的术前MRI及机器学习算法构建影像组学评分用于预测*PD-1*高、低表达状态。为了平衡下一步机器学习过程的患者比例,本研究以2:1比例将患者随机(使用R软件中的随机抽样“sample函数”)分为训练组(89例)和验证组(44例)。临床资料收集方法:基于TCGA数据库提供的Excel表格收集患者的一般资料,包括年龄、性别、异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, *IDH*)突变状态、1p19q共缺

失状态、组织学病理及WHO级别。

2. 图像分割和影像组学特征提取:由1位经验丰富的神经外科医生使用ITK-snap软件(<http://www.itksnap.org>)在T2影像上描绘感兴趣区域(regions of interests, ROIs)。T2图像上的异常高信号(包括水肿)被视为ROIs,避免纳入脑脊液信号。随后,使用开源的“PyRadiomics”软件(版本3.0.1)<sup>[9]</sup>根据ROIs和T2序列提取放射组学特征。在特征提取前,图像被重新采样为1 mm×1 mm×1 mm,并将信号强度标准化到1的尺度上,使用“z score”的方法。共提取了1 834个影像组学特征。

3. 特征筛选及机器学习模型构建:基于R软件(版本3.6.1)中的“glmnet”包,使用Least Absolute Shrinkage and Selection Operator(LASSO)算法进行特征筛选。在训练组的特征筛选中应用了10折交叉验证(使用“lambda.min”标准)。进一步使用R软件(版本3.6.1)中的“ggplot2”包绘制筛选出的影像组学特征在*PD-1*高、低表达组中表达量的“小提琴图”,并基于双尾t检验计算筛选出的特征在*PD-1*高、低表达组中的表达量是否存在差异。此外,使用“PyRadiomics”软件(版本3.0.1)提供的算法(voxel-based extraction)计算绘制所筛选特征对应的特征图,以展示各种特征在视觉上的表现。特征筛选后,每个特征将根据LASSO算法获得一个系数,并且根据特征和它们对应的系数的线性组合计算影像组学风险评分,用于预测*PD-1*基因表达水平。通过R软件(版本3.6.1)中的“pROC”包进行受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析,通过计算预测模型的一致性指数(C-index)评估模型预测效果,并计算绘制95%置信区间。本研究的研究流程见图1。

4. 决策曲线分析:使用R软件中的“rmada”包进行决策曲线分析,通过计算一系列阈值概率的净收



注:TCGA 癌症基因组图谱计划

图1 研究流程图

益,评估预测模型的临床实用性。决策曲线分析中的基准线代表不使用预测模型时的决策效果,如果预测模型的决策曲线位于基准线之上,说明该模型对于决策的贡献是积极的,能够提供更好的决策效果。

5. 统计学方法:采用SPSS 26.0统计软件进行数据处理。采用Shapiro-Wilk法进行正态分布检验,符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用独立样本t检验。计数资料用频数、百分数(%)表示,组内比较采用 $\chi^2$ 检验。双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 二、结果

1. 临床特征:共纳入133例患者,其中,女68例,男65例;平均年龄为48.0(20~80)岁。其中,训练组和验证组分别为89、44例患者。两组组织学病理、WHO分级比例比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$ );两组PD-1表达水平、年龄、性别、IDH突变状态、1p19q共缺失状态比例比较,差异均无统计意义(均 $P > 0.05$ ),见表1。

2. 特征筛选:通过LASSO算法分析,根据“lambda.1se”标准,从1834个影像组学特征中筛选出了6个系数不为0的特征,分别为log.sigma.3.0.mm.3D\_glszm\_SizeZoneNonUniformity(该指标用于测量图像中尺寸区域体积的变异性,数值越低表明尺寸区域体积的同质性越高,即区域体积分布越均匀),log.sigma.4.0.mm.3D\_glszm\_SmallAreaLowGrayLevelEmphasis(该指标用于测量图像中较小尺寸区域与较低灰度级值联合分布的比例),wavelet.LHL\_firstorder\_InterquartileRange(整个感兴趣区域灰度值的第75百分位数减去第25百分位数),wavelet.LHL\_glrilm\_RunPercentage(通过计算感兴趣区域内游程数与体素总数的比值,衡量图像纹理的粗糙度),wavelet.HHL\_glrilm\_ShortRunEmphasis(衡量图像中短游程长度分布的指标,数值越大表示游程长度越短、纹理结构越细腻),wavelet.LLL\_glszm\_GrayLevelNonUniformity(衡量图像中灰度强度值的变异性,数值越低表明强度值的同质性越高,即灰度分布越均匀)。其中5个特征来自纹理特征,1个特征来自一阶灰度特征,具体每个特征的计算公式可参考<https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/features.html>。LASSO算法筛选特征的具体过程见图2。特征筛选后绘制筛选出的6个影像组学特征在PD-1高、低表达组中表达量的“小提琴图”。通过双尾t检验计算显示(6个影像组学特征均符合正态分布),筛选出的6个特征在PD-1高、低表达组中的表达量

表1 两组脑胶质瘤患者的临床特征比较

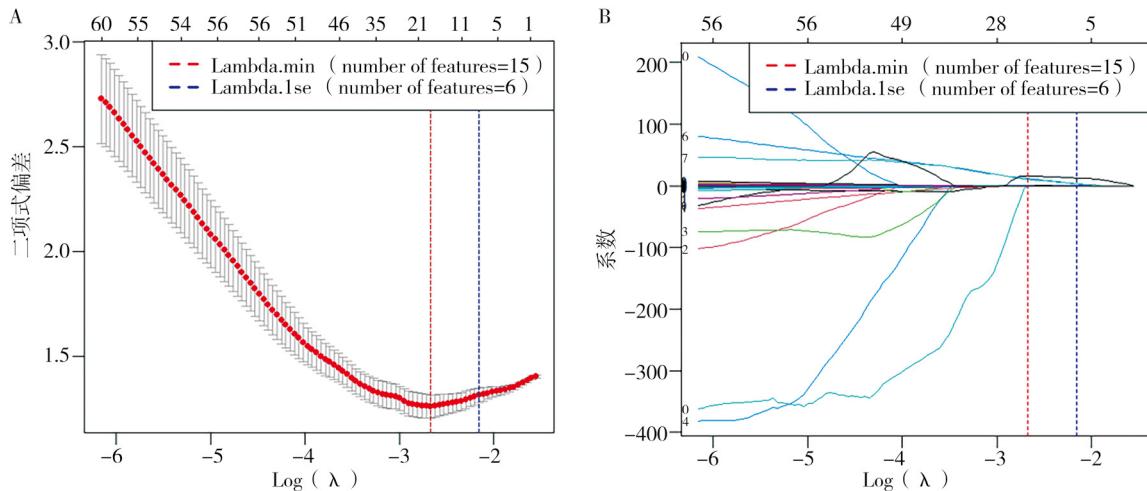
项目	训练组 (n=89)	验证组 (n=44)	$\chi^2/t$ 值	P值
<i>PD-1</i> 表达水平[例(%)]				
低表达	48(53.9)	19(43.2)		
高表达	41(46.1)	25(56.8)	1.36	0.24
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	47.2 ± 12.9	49.7 ± 10.9	1.39	0.17
性别[例(%)]				
女	48(53.9)	20(45.5)		
男	41(46.1)	24(54.5)	0.85	0.36
<i>IDH</i> 突变状态[例(%)]				
野生型	34(38.2)	24(54.5)		
突变型	55(61.8)	20(45.5)	3.20	0.07
1p19q共缺失状态[例(%)]				
共缺失	17(19.1)	9(20.5)		
非共缺失	72(80.9)	35(79.5)	0.03	0.85
组织学病理[例(%)]				
星形胶质细胞瘤	23(25.8)	5(11.4)		
少突胶质细胞瘤	46(51.7)	20(45.5)	7.47	0.02
胶质母细胞瘤	20(22.5)	19(43.2)		
WHO级别[例(%)]				
2级	35(39.3)	14(31.8)		
3级	34(38.2)	11(25.0)	6.27	0.04
4级	20(22.5)	19(43.2)		

注: *PD-1* 程序性死亡受体1; *IDH* 异柠檬酸脱氢酶; WHO 世界卫生组织

差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ , 图3),并展示了2例典型病例特征图(图4)。

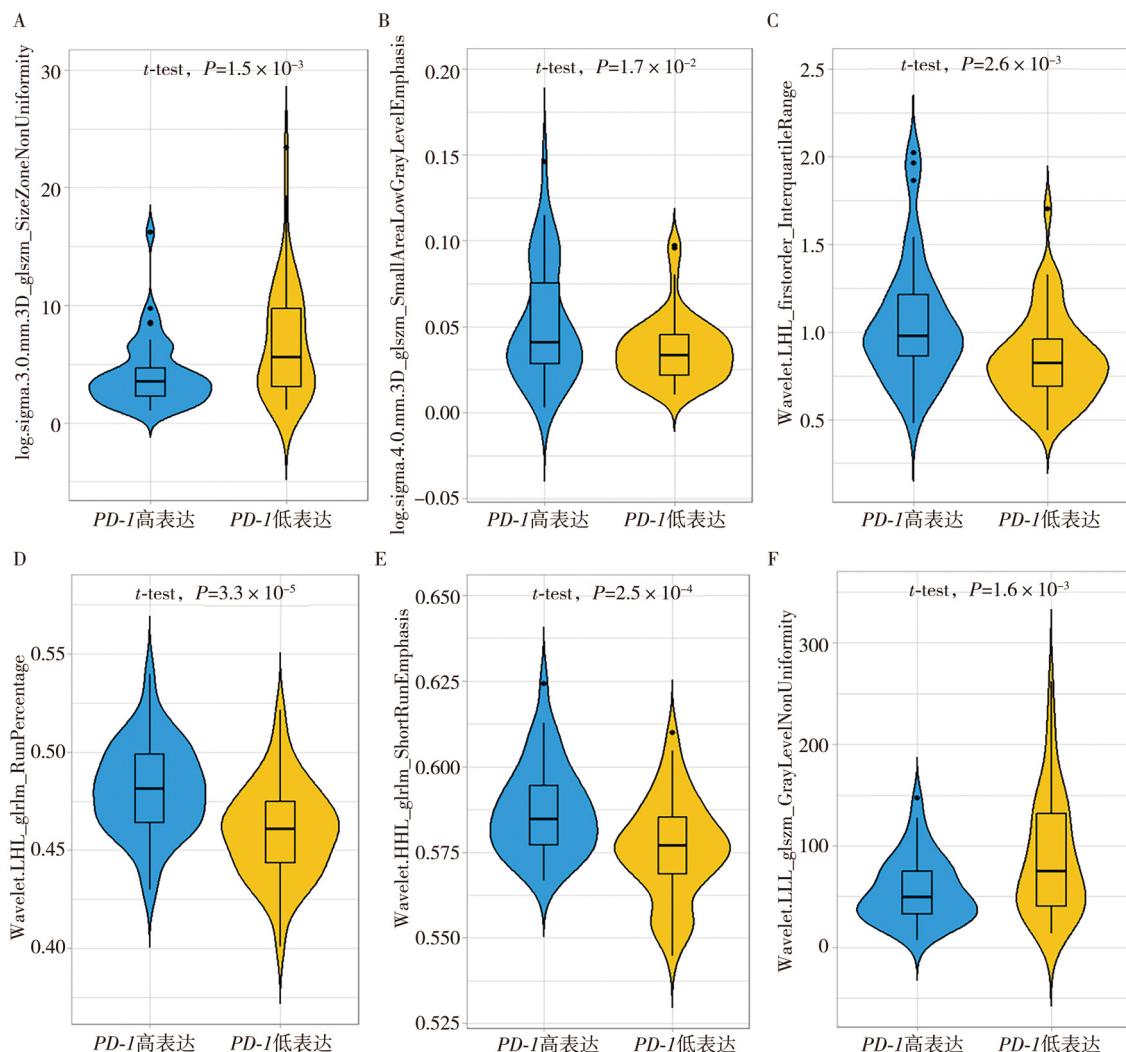
3. 机器学习模型构建:在LASSO算法中,每个筛选出的特征可以获得1个系数。这6个特征与其在LASSO算法中对应系数的线性组合组成了*PD-1*基因表达水平的影像组学评分。具体公式如下: 影像组学评分 = log.sigma.3.0.mm.3D\_glszm\_SizeZoneNonUniformity × (-0.013)+log.sigma.4.0.mm.3D\_glszm\_SmallAreaLowGrayLevelEmphasis × 2.801+wavelet.LHL\_firstorder\_InterquartileRange × 0.254+wavelet.LHL\_glrilm\_RunPercentage × 12.544+wavelet.HHL\_glrilm\_ShortRunEmphasis × 3.640+wavelet.LLL\_glszm\_GrayLevelNonUniformity × (-0.000 57)<sup>[8-9]</sup>。然后使用ROC曲线分析以评估该影像组学风险评分的预测价值。模型结果:(1)训练组。预测模型的C-index为0.815, 95%置信区间0.726~0.904, 预测准确度为80.9%。(2)验证组。预测模型的C-index为0.728, 95%置信区间0.572~0.885, 预测准确度为72.7%。ROC曲线分析见图5。

4. 决策曲线分析:训练组和验证组的决策曲线分析结果显示,本研究建立的影像组学风险评分在



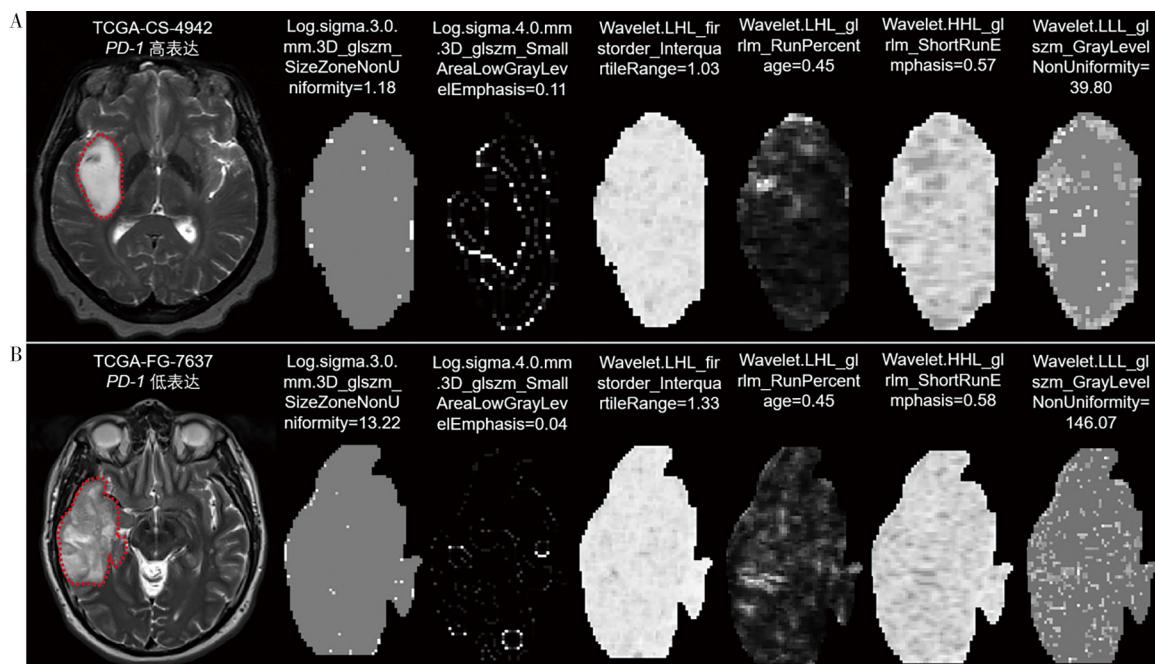
注: A为二项偏差伴随参数 $\log(\lambda)$ 的改变而改变,在10折交叉验证的基础上,根据“Lambda.1se”标准,当筛选出6个特征时是最优解;B为影像组学特征在LASSO算法中系数压缩的过程,在最优Lambda值处,有6个特征的系数不为0,被保留下作为被筛选出的特征集;number of features特征数值

图2 使用LASSO算法筛选出6个影像组学特征



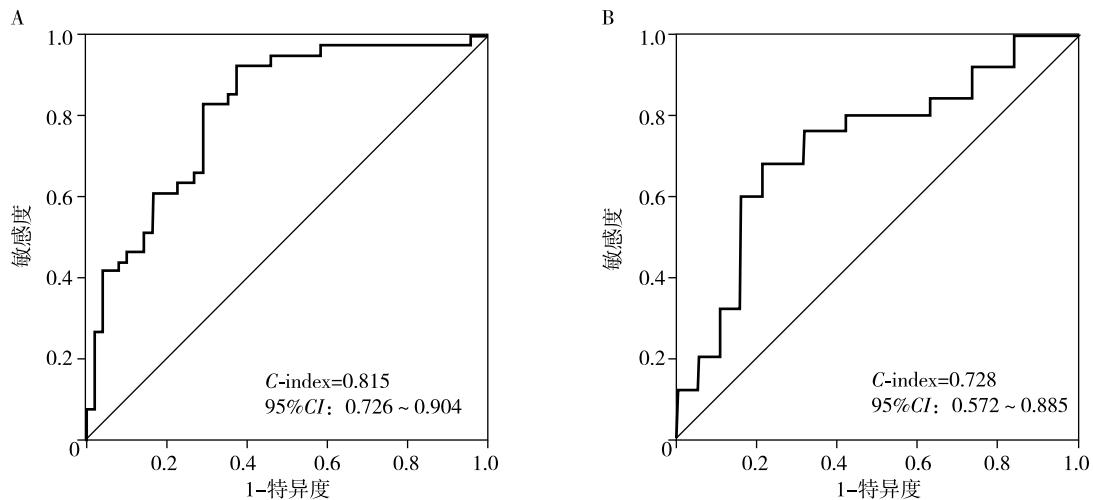
注: PD-I 程序性死亡受体1; A为影像组学特征 $\log.\sigma.3.0.mm.3D\_glszm\_SizeZoneNonUniformity$ 在PD-I高、低表达组中表达量的小提琴图; B为 $\log.\sigma.4.0.mm.3D\_glszm\_SmallAreaLowGrayLevelEmphasis$ 在PD-I高、低表达组中表达量的小提琴图; C为Wavelet.LHL\_firstorder\_InterquartileRange在PD-I高、低表达组中表达量的小提琴图; D为Wavelet.LHL\_glrilm\_RunPercentage在PD-I高、低表达组中表达量的小提琴图; E为Wavelet.HHL\_glrilm\_ShortRunEmphasis在PD-I高、低表达组中表达量的小提琴图; F为Wavelet.LLL\_glszm\_GrayLevelNonUniformity在PD-I高、低表达组中表达量的小提琴图; 经双尾t检验计算显示,筛选出的6个影像组学特征在PD-I高、低表达组中的表达量均存在显著性差异( $P < 0.05$ )

图3 筛选出的6个影像组学特征在PD-I高、低表达组中表达量的“小提琴图”



注:PD-1 程序性死亡受体 1;TCGA 癌症基因组图谱计划;A 为 PD-1 高表达的患者(44 岁女性)感兴趣区域对应的 6 个特征图;B 为 PD-1 低表达的患者(49 岁男性)感兴趣区域对应的 6 个特征图;A、B 图中红色虚线框出的是本研究的感兴趣区域;使用“PyRadiomics”软件(版本 3.0.1)提供的算法(Voxel-based extraction)分别计算绘制该区域在筛选出的 6 个特征中对应的特征图

图 4 2 例典型病例所筛选特征对应的特征图



注: A 为训练组, B 为验证组; ROC 受试者工作特征; C-index 一致性指数

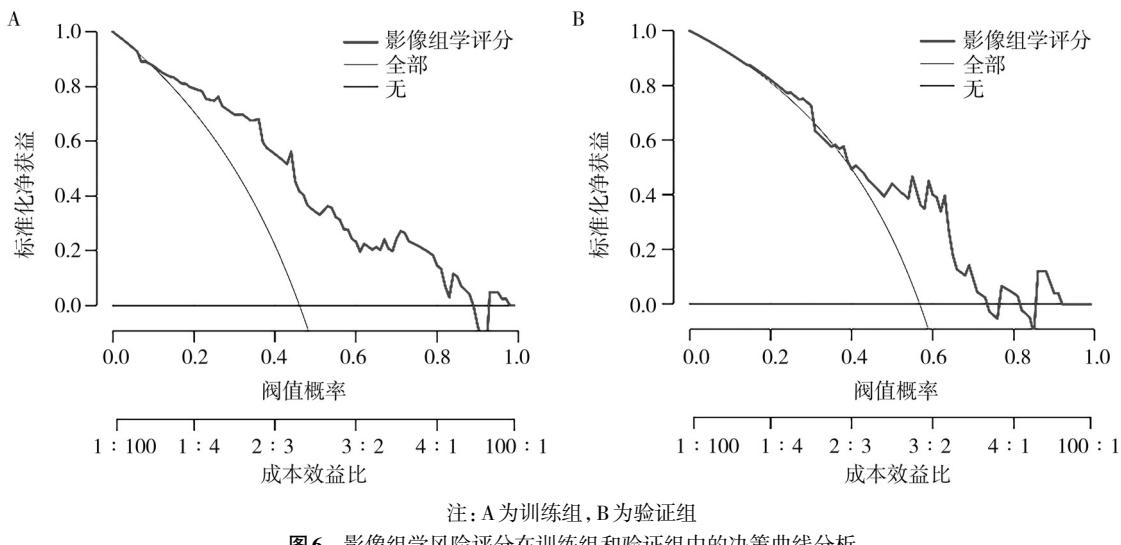
图 5 影像组学预测模型在训练组及验证组中的 ROC 曲线分析

合理阈值概率的大部分范围内具有更高的总体净获益,见图 6。

**讨论** 本研究从患者的术前 MRI 中提取影像组学特征,应用 LASSO 算法进一步筛选表现最佳的特征集,以构建用于预测 PD-1 基因表达水平的预测模型。结果表明,通过 LASSO 算法筛选出的 6 个影像组学特征构建的预测模型在训练组和验证组中都能有效地预测 PD-1 的基因表达水平,在决策曲线分析中提示该预测模型可以提高患者的临床获益。以上

结果说明可以在术前通过非侵入性的基于 MRI 的影像组学技术预测脑胶质瘤 PD-1 基因表达水平。

伴随着图像处理技术和机器学习技术的发展,影像组学应运而生。此项技术能够将包含有肿瘤生物学信息的医学影像转化成可以被定量分析的高维数据,然后通过机器学习技术构建能够用于指导临床决策的分类器,以优化患者的诊断、治疗和预后<sup>[8]</sup>。与活检比较,影像组学特征具有非侵入性的优势,可以评估肿瘤微环境,表征肿瘤的空间异质性以及



纵向评估疾病的进展。多项研究表明,通过影像组学技术能够预测脑胶质瘤关键分子标志物的状态<sup>[10-12]</sup>。此外,有研究发现,通过影像组学技术能够无创性地评估肿瘤的免疫细胞浸润情况。例如,Sun等<sup>[8]</sup>通过影像组学技术预测了多种实体肿瘤的CD8<sup>+</sup>T细胞的浸润状态,并发现通过影像组学建立的预测指标能够预测患者在抗PD-1免疫治疗后的预后。此外,有研究通过影像组学技术在肝癌中也成功预测了CD8<sup>+</sup>T细胞的浸润状态<sup>[13]</sup>。但是目前尚无应用影像组学预测脑胶质瘤关键免疫检查点PD-1基因表达水平的研究,本研究是对既往研究的补充和延伸。

本研究结果显示,与PD-1基因表达水平相关的影像组学特征大多来自纹理特征。例如,根据“Pyradiomics”软件官网文档,特征ShortRunEmphasis能够用于评估核磁影像的纹理细腻程度,其值越高表明纹理越细腻;而SizeZoneNonUniformity可以衡量核磁影像中某一区域的均匀性程度,其值越低,表明该区域的均匀性越高。由于通过肉眼很难定量抓取这些抽象的纹理特征,而影像组学恰好弥补了这一点,能够提供大量的定量特征,作为潜在的生物学标志物,帮助医生提高诊断能力。

基于PD-1的免疫检查点抑制疗法为胶质瘤的治疗带来了新的希望。然而,目前PD-1抑制剂在胶质瘤治疗中的效果仍有待提高。这是因为胶质瘤微环境非常复杂,除了PD-1/PD-L1通路的免疫抑制外,还存在其他多种免疫抑制机制<sup>[14]</sup>。而且,不同个体患者的肿瘤细胞特性和免疫状态也存在差异<sup>[15]</sup>,这

也会影响PD-1抑制剂的疗效。为了提高胶质瘤的治疗效果,目前多项研究正在探索多种联合治疗策略。例如,将PD-1抑制剂与放疗联合应用,放疗可以增加某些肿瘤细胞表面抗原的释放,提高肿瘤的免疫原性<sup>[16]</sup>;同时PD-1抑制剂可以解除免疫抑制,增强放疗所诱导的抗肿瘤免疫反应<sup>[17-18]</sup>。另外,联合使用PD-1抑制剂和化疗药物或者其他免疫治疗药物也是研究的方向,有望通过多种途径打破肿瘤的免疫逃逸,提高治疗效果<sup>[19-21]</sup>,也可考虑将PD-1抑制剂与抗血管治疗联合<sup>[22]</sup>。伴随PD-1免疫检查点抑制疗法的不断发展,本研究提供的无创性、低成本术前预测PD-1的表达水平对判断患者是否适合接受免疫治疗具有重要的指导意义。

本研究存在一些局限性:首先,本研究使用的数据是回顾性收集的,并且是单中心来源的,未来研究中应进一步收集和应用多中心来源的病例;第二,需要前瞻性数据进一步验证本研究构建模型的准确性和稳定性。第三,通过当前研究构建的模型背后的潜在分子生物学基础以及潜在机制尚不清楚,将在未来的研究中进一步探索。

综上所述,本研究使用术前MRI提取的影像组学特征通过LASSO算法构建了一个影像组学特征集,并进一步建立了一个预测模型。构建的模型是非侵入性的,并且对于预测脑胶质瘤患者的PD-1基因表达水平是有效的,对临床决策具有一定的参考意义。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 研究设计与实施、论文撰写为李一鸣,资料收集为李冠璋,论文修订为张伟,监督、审校为钱增辉

## 参 考 文 献

- [ 1 ] Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS Statistical Report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2016-2020 [ J ]. Neuro Oncol, 2023, 25(12 Suppl 2): iv1-iv99. DOI: 10.1093/neuonc/noad149.
- [ 2 ] Jiang T, Nam DH, Ram Z, et al. Clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas[ J ]. Cancer Lett, 2021, 499: 60-72. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.10.050.
- [ 3 ] Zhao J, Chen AX, Gartrell RD, et al. Immune and genomic correlates of response to anti-PD-1 immunotherapy in glioblastoma[ J ]. Nat Med, 2019, 25(3): 462-469. DOI: 10.1038/s41591-019-0349-y.
- [ 4 ] Cloughesy TF, Mochizuki AY, Orpilla JR, et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma[ J ]. Nat Med, 2019, 25(3): 477-486. DOI: 10.1038/s41591-018-0337-7.
- [ 5 ] Lee AH, Sun L, Mochizuki AY, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade induces T cell and eDC1 activation but fails to overcome the immunosuppressive tumor associated macrophages in recurrent glioblastoma[ J ]. Nat Commun, 2021, 12(1): 6938. DOI: 10.1038/s41467-021-26940-2.
- [ 6 ] Qin S, Xu L, Yi M, et al. Novel immune checkpoint targets: moving beyond PD-1 and CTLA-4 [ J ]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 155. DOI: 10.1186/s12943-019-1091-2.
- [ 7 ] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data [ J ]. Radiology, 2016, 278(2): 563-577. DOI: 10.1148/radiol.2015151169.
- [ 8 ] Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study[ J ]. Lancet Oncol, 2018, 19(9): 1180-1191. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30413-3.
- [ 9 ] van Griethuysen J, Fedorov A, Parmar C, et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype[ J ]. Cancer Res, 2017, 77(21): e104-e107. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0339.
- [ 10 ] Li Y, Wei D, Liu X, et al. Molecular subtyping of diffuse gliomas using magnetic resonance imaging: comparison and correlation between radiomics and deep learning[ J ]. Eur Radiol, 2022, 32(2): 747-758. DOI: 10.1007/s00330-021-08237-6.
- [ 11 ] Choi YS, Bae S, Chang JH, et al. Fully automated hybrid approach to predict the IDH mutation status of gliomas via deep learning and radiomics[ J ]. Neuro Oncol, 2021, 23(2): 304-313. DOI: 10.1093/neuonc/noaa177.
- [ 12 ] Di Stefano AL, Picca A, Saragoussi E, et al. Clinical, molecular, and radiomic profile of gliomas with FGFR3-TACC3 fusions[ J ]. Neuro Oncol, 2020, 22(11): 1614-1624. DOI: 10.1093/neuonc/noaa121.
- [ 13 ] Liao H, Zhang Z, Chen J, et al. Preoperative radiomic approach to evaluate tumor-infiltrating CD8(+) T cells in hepatocellular carcinoma patients using contrast-enhanced computed tomography[ J ]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(13): 4537-4547. DOI: 10.1245/s10434-019-07815-9.
- [ 14 ] Liu H, Zhao Q, Tan L, et al. Neutralizing IL-8 potentiates immune checkpoint blockade efficacy for glioma[ J ]. Cancer Cell, 2023, 41(4): 693-710.e8. DOI: 10.1016/j.ccr.2023.03.004.
- [ 15 ] Gupta P, Dang M, Oberai S, et al. Immune landscape of isocitrate dehydrogenase-stratified primary and recurrent human gliomas[ J ]. Neuro Oncol, 2024, 26(12): 2239-2255. DOI: 10.1093/neuonc/noae139.
- [ 16 ] 康庄, 李岩, 张红梅, 等. 同步放化疗对脑胶质瘤患者外周血T淋巴细胞亚群的影响[ J ]. 神经疾病与精神卫生, 2018, 18(9): 616-618, 后插1. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.09.003. Kang Z, Li Y, Zhang HM, et al. Effects of concurrent radiochemotherapy on peripheral blood T lymphocytes subsets in patients with glioma[ J ]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2018, 18(9): 616-618, cover1.
- [ 17 ] Jang BS, Kim IA. A radiosensitivity gene signature and PD-L1 status predict clinical outcome of patients with glioblastoma multiforme in The Cancer Genome Atlas Dataset[ J ]. Cancer Res Treat, 2020, 52(2): 530-542. DOI: 10.4143/crt.2019.440.
- [ 18 ] Yang K, Wu Z, Zhang H, et al. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches[ J ]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 39. DOI: 10.1186/s12943-022-01513-z.
- [ 19 ] Maghrouni A, Givari M, Jalili-Nik M, et al. Targeting the PD-1/PD-L1 pathway in glioblastoma multiforme: preclinical evidence and clinical interventions[ J ]. Int Immunopharmacol, 2021, 93: 107403. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107403.
- [ 20 ] Duerinck J, Lescrauwet L, Dirven I, et al. Intracranial administration of anti-PD-1 and anti-CTLA-4 immune checkpoint-blocking monoclonal antibodies in patients with recurrent high-grade glioma[ J ]. Neuro Oncol, 2024, 26(12): 2208-2221. DOI: 10.1093/neuonc/noae177.
- [ 21 ] Preddy I, Nandoliya K, Miska J, et al. Checkpoint: inspecting the barriers in glioblastoma immunotherapies[ J ]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 3): 473-481. DOI: 10.1016/j.semcaner.2022.02.012.
- [ 22 ] 李卓群, 张克难, 陈婧. 脑胶质瘤抗血管治疗现况与耐药机制研究进展[ J ]. 神经疾病与精神卫生, 2024, 24(5): 305-312. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.05.001. Li ZQ, Zhang KN, Chen J. Research progress on anti-angiogenic therapy and therapeutic resistance mechanism in glioma[ J ]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2024, 24(5): 305-312.

(收稿日期: 2024-12-16)

(本文编辑: 王影)