doi:10.11659/jjssx.06E020004

·临床研究·

良性脑膜瘤术后复发的相关因素及预后分析

杨长志[1],马媛媛[1],杨云云[1],步 昊[1],史梦乐[1],路 洋[1],朱玉辐[2] (1.徐州医科大学研究生院,江苏 徐州 221000;2.徐州医科大学附属医院神经外科,江苏 徐州 221000)

[摘 要] **目的** 探讨良性脑膜瘤患者术后复发的危险因素及对其预后的影响。**方法** 收集2015年4月至2019年4月于徐州医科大学附属医院神经外科接受手术治疗的915例良性脑膜瘤患者的临床资料,所有患者术后门诊或电话随访1年,根据术后1年内脑膜瘤复发情况将其分为复发组($n=44$)和未复发组($n=871$)。进行单因素分析和多因素Logistic分析,筛选对患者复发有统计学意义的因素。**结果** 单因素分析结果显示,年龄、肿瘤部位、肿瘤最大直径、肿瘤形状、瘤周水肿情况、肿瘤切除程度、Ki-67表达情况、FASN表达情况、PCNA表达情况是影响良性脑膜瘤术后复发的相关因素($P<0.05$)。多因素Logistic分析结果显示,年龄>57岁、肿瘤侵犯静脉窦及大脑镰旁、部分切除及Ki-67表达≥8%是脑膜瘤术后复发的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 肿瘤侵犯静脉窦及大脑镰旁、边界不清、部分切除、年龄>57岁、Ki-67表达≥8%的良性脑膜瘤患者术后复发风险更高。临床治疗时应尽可能完全切除,即使对于病理诊断为WHOⅠ级的脑膜瘤患者,也应进一步做免疫组化检测,Ki-67表达情况,以评估预后。

[关键词] 脑膜瘤;复发;Simpson分级切除;Ki-67;危险因素;预后;颅内肿瘤

[中图分类号] R739.41 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-06-01

Analysis of related factors and prognosis of postoperative recurrence of benign meningioma

YANG Chang-zhi[1], MA Yuan-yuan[1], YANG Yun-yun[1], BU Hao[1], SHI Meng-le[1], LU Yang[1], ZHU Yu-fu[2] (1. Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221000, China; 2. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221000, China)

Abstract: Objective To explore the risk factors of postoperative recurrence in patients with benign meningioma and its impact on prognosis. **Methods** The clinical data of 915 patients with benign meningioma who received surgical treatment in the neurosurgery department of Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from April 2015 to April 2019 were collected. All the patients were followed up for 1 year by outpatient or telephone. According to the recurrence of meningioma within 1 year after operation, they were divided into the recurrence group ($n=44$) and the non-recurrence group ($n=871$). Univariate analysis and multivariate Logistic analysis were used to screen the factors that had statistical significance for recurrence. **Results** Univariate analysis showed that the age, tumor location, tumor maximum diameter, shape of tumor, peritumoral edema, degree of tumor resection, expression of Ki-67, FASN and PCNA were the related factors influencing postoperative recurrence of benign meningioma ($P<0.05$). Multivariate Logistic analysis showed that the age >57 years old, tumor invasion of venous sinus and cerebral falx, partial resection and Ki-67 expression ≥ 8% were independent risk factors for postoperative recurrence of meningioma ($P<0.05$). **Conclusion** Patients of benign meningioma with tumor invasion of venous sinus and cerebral falx, unclear boundary, partial resection, age >57 years old and Ki-67 expression ≥8% have higher risk of postoperative recurrence. In clinical treatment, complete resection should be performed as much as possible during operation. Even for patients with meningioma whose pathological diagnosis is WHO Ⅰ grade, further immunohistochemistry Ki-67 should be performed to observe its expression value, so as to assess the prognosis.

Keywords: meningioma; recurrence; Simpson graded resection; Ki-67; risk factors; prognosis; intracranial tumor

脑膜瘤是一种常见的颅内肿瘤,多起源于蛛网膜内皮细胞,少数起源于脉络丛组织,人群发病率约为2/100 000,仅次于脑胶质瘤,在颅内肿瘤中的占比为13.4%~30.2%[1]。目前临床上的首选治疗方法为手术切除,对于术后病理确诊为WHOⅠ级的脑膜瘤患者,一般临床未常规行各因子的表达检测,不能很好地评估患者预后。据国内外研究报道,即使是病理学特征良性的脑膜瘤,经手术切除后仍有复发甚至转为恶性肿瘤的可能,复发率为7%~20%,且10年内的复发率高达15%,严重影响患者预后[2-3]。脑膜瘤复发的相关因素较为复杂,治疗存在一定难度,是临床研究的热点[4]。本研究通过回顾性分析经手术治疗的良性脑膜瘤患者的临床资料,探究影响术后复发的相关因素,以期为临床延长患者无复发生存期及改善患者预后提供参考。

[基金项目] 江苏省科技厅社会发展项目(BE2016646)

[通信作者] 朱玉辐,E-mail:fugle99@126.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2015年4月至2019年4月于徐州医科大学附属医院神经外科行手术治疗且经术后组织病理证实为良性脑膜瘤的915例患者的临床资料,其中男249例,女666例,年龄11~84岁,平均(50.98±10.49)岁。根据术后1年内脑膜瘤复发情况将其分为复发组(n=44)和未复发组(n=871)。诊断标准:参照WHO 2016年中枢神经系统肿瘤分类及诊断标准[5]。纳入标准:①入院后辅助检查及术后病理诊断为良性脑膜瘤;②首次脑膜瘤并于我院行手术治疗;③积极配合治疗。排除标准:①临床资料不全;②合并严重脏器功能不全、器质性病变、精神疾病、意识障碍或原发性恶性肿瘤;③有手术治疗、放化疗禁忌证;④术中因各种情况终止手术或死亡。本研究经徐州医科大学附属医院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

所有患者术后采用门诊或电话随访1年,失访或随访结束时未复发作为截尾事件,收集并记录915例患者的病历资料。统计44例复发患者的无复发生存期,即首次手术后至病灶再次复发的时间。采用Logistic回归分析复发组和未复发组患者年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤最大直径、肿瘤形状(分叶状、毒蕈状、地毯状等)、瘤周水肿情况、肿瘤切除程度(Simpson分级)、Ki-67表达情况、脂肪酸合成酶(fatty acid synthase,FASN)表达情况、增殖细胞核抗原(proliferation cell nuclear antigen,PCNA)表达情况、术后放疗情况。脑膜瘤复发:①因肿瘤复发再次入院,术后病理学证实为复发;②MRI或CT影像学检查显示全切除患者于原手术部位再次出现病灶组织,或部分切除患者残余病灶组织较之前增大。按照肿瘤的发生位置分为矢状窦大脑镰、脑室内、鞍区、天幕、岩骨斜坡及其他,切除程度参考Simpson分级[6]。

1.3 病理学及免疫组化检查

统计病理学类型及Ki-67、FASN、PCNA阳性表达情况。Ki-67的判断标准:以肿瘤细胞核呈现清晰棕黄色或褐色颗粒为阳性,以细胞核无棕黄色或褐色颗粒为阴性,染色切片中随机选取10个阳性密度较高的区域,在高倍镜视野下进行观察,阳性细胞比例=阳性细胞数/观察细胞总数×100%。FASN、PCNA的免疫组化染色结果判断采用半定量法:FASN主要表达于胞质,PCNA主要表达于细胞核,以染色强度结合阳性细胞比例进行半定量分析,切片中FASN在胞质、PCNA在胞核呈淡黄色至棕黄色颗粒为阳性。以多数细胞呈现的染色特性计分[7]:无着色为0分,淡黄色为1分,棕黄色为2分,褐色为3分。阳性细胞比例:染色切片中随机选取5个高倍镜视野,计数高倍镜视野下100个肿瘤细胞中阳性细胞数并取其平均值,计算阳性细胞所占比例为阳性细胞率,阳性率小于50%为1分,51%~75%为2分,大于75%为3分。再计算染色强度与阳性细胞百分比计分之和:2分为弱阳性,3~4分为中度阳性,5~6分为强阳性。

1.4 统计学方法

将影响复发的因素使用EXCEL制作数据库,性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤最大直径、肿瘤形状、瘤周水肿情况、肿瘤切除程度、Ki-67表达情况、FASN表达情况、PCNA表达情况、放射治疗情况采用χ^2检验,计数资料以率(%)表示。采用SPSS 20.0统计学软件行多因素Logistic回归分析,$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访情况

术后随访1年,915例良性脑膜瘤患者中复发44例,复发率为4.81%。复发患者临床资料见表1。

表1 良性脑膜瘤复发患者临床资料

项目		n	项目		n
总数		44	首发症状	头痛	16
性别	男	16		癫痫	11
	女	28		精神症状	9
WHO分级	Ⅰ级	35		感觉运动障碍	6
	Ⅱ级	9		其他	2
	Ⅲ级	0	肿瘤部位	矢状窦大脑镰	20
病理类型	脑膜皮细胞型	7		脑室内	5
	纤维型	9		鞍区	11
	砂粒体型	8		天幕	2
	血管瘤型	6		岩骨斜坡	4
	其他或未分类	14		其他	2

2.2 WHOⅠ、Ⅱ级脑膜瘤复发情况

44例(4.81%)脑膜瘤复发患者,因术后病理WHO分级不同无复发生存期为3~12个月(图1),WHOⅠ、Ⅱ级脑膜瘤无复发生存期比较分析曲线可见:病理分级为WHOⅠ级脑膜瘤患者复发显著晚于WHOⅡ级,且两类患者预后比较分析,WHOⅡ级患者预后较WHOⅠ级脑膜瘤差。

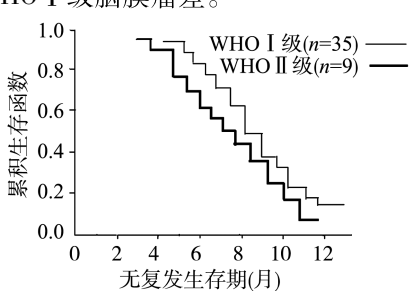


图1 不同级别脑膜瘤无复发生存期比较分析曲线

2.3 良性脑膜瘤复发的单因素分析

患者性别、是否放射治疗组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);年龄、肿瘤部位、肿瘤最大直径、肿瘤形状、瘤周水肿情况、肿瘤切除程度、Ki-67 表达情况、FASN 表达情况、PCNA 表达情况比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),与良性脑膜瘤术后复发相关,见表 2。

表 2 良性脑膜瘤患者单因素分析[例(%)]

项目		复发组($n=44$)	非复发组($n=871$)	P
性别	男	16(36.36)	233(26.75)	0.163
	女	28(63.64)	638(73.25)	
年龄	≤57 岁	19(43.18)	491(56.37)	0.046
	>57 岁	25(56.82)	380(43.63)	
肿瘤部位	大脑镰或静脉窦	17(38.64)	210(24.11)	0.030
	未及大脑镰或静脉窦	27(61.36)	661(75.89)	
肿瘤最大直径	≤5 cm	25(56.82)	619(71.07)	0.043
	>5 cm	19(43.18)	252(28.93)	
肿瘤形状	毒蕈状	28(63.64)	413(47.42)	0.036
	非毒蕈状	16(36.36)	458(52.58)	
瘤周水肿	有	21(47.73)	252(28.93)	0.008
	无	23(52.27)	619(71.07)	
肿瘤切除程度	部分切除	25(56.82)	181(20.78)	0.000
	完全切除	19(43.18)	690(79.22)	
Ki-67 表达	≥8%	23(52.27)	273(31.34)	0.004
	<8%	21(47.73)	598(68.66)	
FASN 表达	强阳性	21(47.73)	0(0)	0.000
	中度阳性	23(52.27)	285(32.72)	
	弱阳性	0(0)	586(67.28)	
PCNA 表达	阳性	23(52.27)	0(0)	0.000
	弱阳性	21(47.73)	285(32.72)	
	阴性	0(0)	586(67.28)	
放射治疗	是	13(29.55)	287(32.95)	0.639
	否	31(70.45)	584(67.05)	

2.4 良性脑膜瘤复发的多因素 Logistic 回归分析

各影响因素标准化赋值见表 3。年龄 >57 岁、肿瘤侵犯静脉窦及大脑镰旁、部分切除、Ki-67 表达≥8%是影响良性脑膜瘤患者术后复发的独立危险因素($P<0.05$),见表 4。

表 3 影响因素标准化赋值

影响因素	评价
性别	男=1,女=2
年龄	≤57=1,>57=2
肿瘤部位	累及大脑镰旁、静脉窦旁=1,未累及=2
肿瘤最大直径	>5 cm=1,≤5 cm=2
肿瘤形状	毒蕈状=1,非毒蕈状=2
瘤周水肿	有=1,无=2
肿瘤切除程度	部分切除=1,完全切除=2
Ki-67 表达	≥8%=1,<8%=2
FASN 表达	强阳性=1,中度阳性=2,弱阳性=3
PCNA 表达	阳性=1,弱阳性=2,阴性=3
放射治疗	是=1,否=2
是否复发	是=1,否=2

表 4 影响良性脑膜瘤术后复发的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	回归系数	标准误	*Wald*	*P*	*OR*	95% *CI*
年龄>57 岁	-2.379	0.628	14.369	0.000	0.093	0.027~0.317
肿瘤侵犯静脉窦及大脑镰旁	1.379	0.582	5.610	0.018	3.973	1.269~12.441
肿瘤部分切除	1.919	0.648	8.781	0.003	6.815	1.915~24.249
Ki-67 表达≥8%	2.285	0.665	11.800	0.001	9.823	2.667~36.175

3 讨论

脑膜瘤被认为是发生自中胚层的蛛网膜细胞,其发生可能是基因变异和内环境改变综合作用的结果,与病毒感染、放射损伤、颅脑外伤等因素有关,可发生于任何含有蛛网膜成分的部位[8-9]。其治疗方法首选手术治疗,手术中肿瘤切除程度越高,术后复发的概率越低[10-11]。肿瘤复发的因素很多,包括年龄、肿瘤部位、肿瘤最大直径、肿瘤形状、有无瘤周水肿、肿瘤切除程度、Ki-67 表达情况、FASN 表达情况、PCNA 表达情况等。

本研究结果显示,年龄是脑膜瘤预后的独立危险因素,患者年龄越大,复发的风险越高。国内外多项研究指出可能是高龄患者身体素质差,多合并各种基础疾病,术后抵御疾病的能力降低,增加了术后复发的风险[12-14]。同时,考虑到预计生存期与生存质量,部分高龄患者肿瘤切除程度较低也会导致复发风险增高[15]。

静脉窦及大脑镰旁脑膜瘤患者早期往往缺乏典型的临床表现,大多随着瘤体的增大才出现相应神经功能症状,所以通常确诊时肿瘤体积已经较大,并存在粘

连,加大了手术切除风险,增加了并发症发生率和肿瘤复发率[16]。本研究结果显示,肿瘤部位侵犯静脉窦及大脑镰旁是脑膜瘤复发的独立危险因素。因肿瘤会不同程度侵犯静脉窦及其重要皮质静脉,导致静脉损伤,降低血管流通性,引起静脉淤血及血栓形成,进而导致患者出现脑水肿、脑梗死甚至是死亡等严重后果,所以治疗中会考虑预后而达不到瘤体 Simpson Ⅰ级切除,从而增加复发的风险[17-18]。

本研究结果显示,肿瘤最大直径、形状及瘤周水肿是脑膜瘤复发的相关因素,而非独立危险因素。肿瘤直径较大通常意味着其体积较大,与邻近脑组织及蛛网膜粘连的可能性增加,进而加深了其在脑组织的浸润程度,同时因体积较大的脑膜瘤侵袭及压迫周围神经、血管、静脉窦,影响了手术效果,导致术后复发率增加[19]。当脑膜瘤形状呈分叶状、毒蕈状、地毯状时,脑膜瘤复发率增加,主要是由于脑膜瘤呈上述形状时肿瘤浸润程度大多较高,不能彻底切除,故而增加了术后复发率[20-21]。Gobran 等[22]研究发现,瘤周水肿反映了脑膜瘤对静脉的压迫,可累及脑皮层和静脉窦,引起局部血液循环障碍,且瘤周水肿程度与肿瘤浸润率呈正比。也有研究指出瘤周水肿与血脑屏障破坏、肿瘤自身分泌有关[21]。

外科手术是脑膜瘤的首选治疗方法,通常第一次手术被认为是最重要的一次手术治疗,条件允许的情况应下尽量行根治性切除手术,以减少复发[23-25]。有研究发现,手术切除程度与脑膜瘤的预后密切相关,全切除肿瘤能有效减少肿瘤的复发率[26]。Hao 等[27]研究发现,由于窦旁镰旁、蝶骨嵴、鞍区等部位肿瘤邻近重要血管、下丘脑、脑神经等组织,且对其产生不同程度地侵犯或紧密粘连,一旦手术清除不彻底将增加术后复发风险,影响患者转归预后。Simpson 分级为Ⅰ级的患者肿瘤清除效果佳且术后复发风险低,预后转归效果好。国外有文献报道,肿瘤的 10 年局部控制率在全切除患者中明显高于次全切除和不明切除范围患者[28]。本研究中单因素及多因素分析结果均显示,复发组和非复发组肿瘤切除程度比较,差异具有统计学意义,提示肿瘤切除程度是脑膜瘤术后复发的独立危险因素。

本研究结果显示,Ki-67 与术后复发紧密相关,其表达水平≥8% 也被证实是脑膜瘤术后复发的独立危险因素。有研究表明,Ki-67 可作为脑膜瘤生物学行为风险评估的重要指标,可用来评价 WHO Ⅰ级脑膜瘤患者的复发风险,Ki-67 指数越高,患者复发的可能性越高[29-30]。

FASN 是一种催化内源性脂肪酸合成的关键多功能酶,可影响细胞的脂类代谢。有研究报道,人体通常通过食物从外界获得脂肪酸,因此在人体正常组织细胞中 FASN 表达水平很低甚至不表达[31]。而肿瘤细胞则主要摄取内源性脂肪酸,并以脂滴形式将其大量储存[32]。PCNA 是一种分子量为 36 kD 的多肽,是真核细胞 DNA 合成所必需的一种酸性蛋白,在细胞周期的 G_1 期开始增多,G_1 晚期和 S 期达高峰,G_2 期开始减少,M 期最少,G_0 期内未检测到[33]。PCNA 参与了肿瘤的发生过程,在一些肿瘤中表达失调,参与了染色质重构、DNA 损伤修复及凋亡、姐妹染色单体内聚和许多重要的细胞事件等[34-35]。本研究结果显示,FASN、PCNA是脑膜瘤复发的相关因素,而非独立危险因素。另外,作为细胞增殖的指标,PCNA 与肿瘤细胞增殖性疾病的发生和发展存在相关性。

综上所述,良性脑膜瘤患者年龄 > 57 岁、肿瘤侵犯静脉窦及大脑镰旁、肿瘤部分切除、Ki-67 表达≥8% 是脑膜瘤术后复发的独立危险因素。有条件的情况下,建议临床治疗时即使对于病理诊断为 WHO Ⅰ级的脑膜瘤患者也应进一步行免疫组化检查,观察其 Ki-67 表达值以评估预后。术中应尽可能进行 Simpson Ⅰ级切除,对于未能进行 Simpson Ⅰ级切除的患者,应密切关注以降低复发风险。定期随访治疗效果,并结合相关危险因素早期采取预防性干预措施,尽可能让患者获得较好的预后。

[参考文献]

[1] Yamasaki F, Yoshioka H, Hama S, et al. Recurrence of meningiomas [J]. Cancer, 2000, 89(5): 1102 - 1110. doi: 10.1002/1097 - 0142(20000901)89:5 < 1102::aid - cncr20 > 3.0.co;2 - l.

[2] 傅耀辉,余剑峰. 良性脑膜瘤磁共振表现及病理和肿瘤复发的相关性分析[J]. 医学影像学杂志,2015,25(3):414 - 416.

[3] Nanda A, Birs C, Konar S, et al. World health organization grade I convexity meningiomas: study on outcomes, complications and recurrence rates[J]. World Neurosurg, 2016, 89(2): 620 - 627. doi: 10.1016/j.wneu.2015.11.050.

[4] 陈建忠,何理盛. 脑膜血管外皮细胞瘤[J]. 国外医学神经病学神经外科学分册,2003,30(4):362 - 364. doi: 10.3969/j.issn.1673 - 2642.2003.04.021.

[5] Karsy M, Guan J, Cohen A, et al. Medical management of meningiomas [J]. Neurosurg Clin N Am, 2016, 27(2): 249 - 260. doi: 10.1016/j.nec.2015.11.002.

[6] 李虎庆,刘玉光. 非典型性脑膜瘤的诊断与手术治疗[J]. 山东医药,2013,53(29):41 - 43. doi: 10.3969/j.issn.1002 - 266X.2013.29.015.

[7] Makino K, Nakamura H, Hide T, et al. Fatty acid synthase is a predictive

marker for aggressiveness in meningiomas[J]. J Neurooncol, 2012, 109(2):399 - 404. doi:10.1007/s11060 - 012 - 0907 - 3.

[8] Ghim TT, Seo JJ, O'Brien M, et al. Childhood intracranial meningiomas after high-dose irradiation[J]. Cancer, 1993, 71(12):4091 - 4095. doi: 10. 1002/1097 - 0142(19930615)71: 12 < 4091:: aid - cncr2820711247 > 3.0. co;2 - g.

[9] 陶英群,梁国标,李智勇,等. 脑膜瘤手术后复发因素[J]. 中国医科大学学报,2011,40(8):735 - 737. doi:21 - 1227/R. 20110726. 1657.011.

[10] 滕良珠,姚玉强,张丙杰,等. 脑膜瘤全切除术后复发的相关临床及CT特征[J]. 中华神经外科杂志,2005,21(10):637 - 638. doi: 10.3760/j. issn:1001 - 2346. 2005. 10. 021.

[11] 唐晓平,刘琬椿,余定庸,等. 脑膜瘤术后复发因素的回顾性分析[J]. 中国临床神经外科杂志,2004,9(4):310 - 311. doi:10. 3969/j. issn. 1009 - 153X. 2004. 04. 032.

[12] Nanda A, Bir SC, Konar S, et al. Outcome of resection of WHO Grade II meningioma and correlation of pathological and radiological predictive factors for recurrence[J]. J Clin Neurosci, 2016, 31:112 - 121. doi:10. 1016/j. jocn. 2016. 02. 021.

[13] 陈 罡,翟伟伟,虞正权. 巨大脑膜瘤术后颅内压监测七例临床分析[J]. 中华医学杂志,2016,96(24):1926 - 1928. doi:10. 3760/cma. j. issn. 0376 - 2491. 2016. 24. 012.

[14] Quddusi A, Shamim MS. Simpson grading as predictor of meningioma recurrence[J]. J Pak Med Assoc, 2018, 68(5):819 - 821.

[15] Lamvs C, Kim A, Sahgal A, et al. Meningioma recurrence rates following treatment: a systematic analysis[J]. J Neurooncol, 2017, 136(2):1 - 11. doi:10. 1007/s11060 - 017 - 2659 - 6.

[16] 苏裕茗,邓承能,谢 坚,等. 显微手术治疗矢状窦旁及大脑镰旁脑膜瘤患者疗效分析[J]. 系统医学,2019,4(9):114 - 116. doi: 10. 19368/j. cnki. 2096 - 1782. 2019. 09. 114.

[17] 刘小星,鲁 峻,王小林,等. 显微手术切除皮质中央区窦镰旁脑膜瘤42例回顾分析[J]. 山西医科大学学报,2017,48(10): 1069 - 1071. doi:10. 13753/j. issn. 1007 - 6611. 2017. 10. 020.

[18] 傅耀辉,余剑峰. 良性脑膜瘤磁共振表现及病理和肿瘤复发的相关性分析[J]. 医学影像学杂志,2015,25(3):414 - 416.

[19] 胡世颉,李 兵,闰志强,等. 显微手术在矢状窦镰旁脑膜瘤中的治疗效果分析[J]. 现代生物医学进展,2017,17(16):3060 - 3063. doi:10. 13241/j. cnki. pmb. 2017. 16. 015.

[20] 程 勇,秦加新. 窦旁脑膜瘤的显微手术治疗分析[J]. 临床外科杂志,2016,24(6):442 - 444. doi:10. 3969/j. issn. 1005 - 6483. 2016. 06. 016.

[21] 周良辅. 现代神经外科学[M]. 第2版. 上海:复旦大学出版社, 2015:660 - 683.

[22] Gobran A, Li FC, Xu XK, et al. Factors associated with recurrence of postoperative meningioma:a clinical study of 138 patients[J]. Romanian Neurosurg, 2013, 20(4):379 - 387. doi: 10. 2478/romneu - 2013 - 0021.

[23] 王玉玉,李 毅,吴海涛,等. 显微外科治疗矢状窦、镰旁脑膜瘤的效果分析[J]. 实用医学杂志,2013,29(11):1881 - 1882.

[24] 王 勉,高金华,吴高远,等. 枕下乙状窦后锁孔入路手术治疗桥小脑角区脑膜瘤32例临床分析[J]. 中华神经医学杂志,2016,15(6):610 - 613. doi:10. 3760/cma. j. issn. 1671 - 8925. 2016. 06. 013.

[25] 闫宪磊,郑捷敏,黄河清,等. 眶上外侧入路显微手术切除嗅沟脑膜瘤22例临床报道[J]. 中华神经医学杂志,2016,15(12):1283 - 1285. doi:10. 3760/cma. j. issn. 1671 - 8925. 2016. 12. 018.

[26] Suns Q, Hawaslia H, Jiayi H, et al. An evidence-based treatment algorithm for the management of WHO Grade II and Ⅲ meningiomas[J]. Neurosurg Focus, 2015, 38(3): E3. doi: 10. 3171/2015. 1. FOCUS14757.

[27] Hao S, Tian R, Wu Z, et al. Clinical characteristics and prognosis factors analysis for post-operative ptosis of sphenocavernous meningiomas: a single institution study[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2015, 131:35 - 41. doi:10. 1016/j. clineuro. 2015. 01. 030.

[28] Basaran R, Uslu S, Gucluer B, et al. Impact of 1p/19q codeletion on the diagnosis and prognosis of different grades of meningioma[J]. Br J Neurosurg, 2016, 30(5):571 - 576. doi:10. 1080/02688697. 2016. 1181155.

[29] Belinsky I, Murchison AP, Evans JJ, et al. Spheno-Orbital meningiomas: an analysis based on World Health Organization Classification and Ki-67 proliferative index[J]. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2018, 34(2):143 - 150. doi:10. 1097/IOP. 0000000000000904.

[30] 谢 韬,金 法,姜晓丹,等. 120例脑膜瘤病理表型与肿瘤分级及预后的相关性研究[J]. 东南大学学报(医学版),2016,35(5): 688 - 691. doi:10. 3969/j. issn. 1671 - 6264. 2016. 05. 009.

[31] 陈 迪,彭伟强,黄宇康. 腺苷酸活化蛋白激酶及脂肪酸合成酶在乳腺癌合并2型糖尿病患者中表达水平分析[J]. 山西医药杂志, 2017,46(16):1922 - 1924. doi:10. 3969/j. issn. 0253 - 9926. 2017. 16. 003.

[32] Veigel D, Wagner R, Stubiger G, et al. Fatty acid synthase is a metabolic marker of cell proliferation rather than malignancy in ovarian cancer and its precursor cells[J]. Int J Cancer, 2015, 136(9):2078 - 2090. doi:10. 1002/ijc. 29261.

[33] Cattoretti G, Becker MHG. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections[J]. J Paths, 1992, 168(3):357 - 363. doi:10. 1002/path. 1711680404.

[34] Kannouche PL, Wing J, Lehmann AR. Interaction of human DNA polymerase eta with monoubiquitinated PCNA: a possible mechanism for the polymerase switch in response to DNA damage[J]. Mol Cell, 2004, 14(4):491 - 500. doi:10. 1016/s1097 - 2765(04)00259 - x.

[35] De Medina-Redondo M, Meraldi P. The spindle assembly checkpoint: clock or domino[J]. Results Probl Cell Differ, 2011, 18(53):75 - 91. doi:10. 1007/978 - 3 - 642 - 19065 - 0_4.

(编辑:贺绍梅)