

肺癌中Ki-67的作用机制及影像组学的相关研究进展

魏宇泽, 卢再鸣, 任莹

(中国医科大学附属盛京医院放射科, 沈阳 110004)

摘要 影像组学是一种新兴的诊疗技术, 可以从CT、MR以及PET图像中高吞吐量提取影像组学特征并筛选出与诊疗目的密切相关的特征, 对肿瘤或疾病分型、预后或者基因组改变精准预测。Ki-67是一种细胞核蛋白, 只存在于增殖分裂中的细胞核, 在静止期的细胞核中不表达, 因此可以作为细胞增殖能力的预测指标, 已被证实与肺癌预后密切相关。本文就Ki-67在肺癌中的作用机制及其影像组学研究进展进行综述。

关键词 肺癌; 影像组学; Ki-67; 纹理分析

中图分类号 R445 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2024)03-0271-05

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20240229.1655.020>

DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.03.015

Mechanism of Ki-67 in lung cancer and related progress in research on radiomics

WEI Yuze, LU Zaiming, REN Ying

(Department of Radiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

Abstract Radiomics is a new diagnostic and treatment technology, which can be employed to extract high-throughput radiomics features from CT, MR, and PET images and screen features closely related to diagnostic and treatment purposes, so as to accurately predict tumor or disease classification, prognosis, or genomic changes. Ki-67 is a type of nuclear protein, which is present only in nuclei of proliferative and dividing cells but not in those of quiescent phase cells; hence, it can be used as a predictor of cell proliferation and has been proven to be closely related to prognosis of lung cancer. This article reviews the mechanism and progress in radiomics research related to Ki-67 in lung cancer.

Keywords lung cancer; radiomics; Ki-67; texture analysis

肺癌是一种患病率及死亡率较高的癌症, 也是全球癌症相关死亡的主要原因, 每年世界范围内约有2 000万肺癌新发病例和7 900万肺癌死亡病例^[1]。Ki-67与细胞增殖关系密切, 在一定程度上可以反映包括肺癌在内的恶性肿瘤细胞增殖的活跃程度, 从而判断肿瘤的恶性程度及预后^[2-3]。影像组学是一种新兴的科学, 可以从CT、MR以及PET图像中高吞吐量提取影像组学特征并筛选出与诊疗目的密切相关的特征, 对肿瘤或疾病分型、预后或者基因组改变进行精准预测^[4]。本文就Ki-67在肺癌中的作用机制及影像组学研究进展进行综述。

基金项目: 国家自然科学基金(81771947)

作者简介: 魏宇泽(1997-), 男, 硕士研究生。

通信作者: 任莹, E-mail: renyingdyzh@sina.com

收稿日期: 2023-03-14

网络出版时间: 2024-03-04 20:04:22

1 Ki-67概述

1.1 Ki-67的起源与结构

Ki-67最早由GERDES等于1983年发现。Ki-67是一种细胞核蛋白, 只存在于增殖分裂中的细胞核, 而在静止期的细胞核中不表达^[5]。在人体中, Ki-67由位于染色体10q26.2上的MKI-67基因编码, 其总外显子数为16。该基因由2种分子量不同(分别为 320×10^3 和 359×10^3)的蛋白异构体组成, 由带有或不带有第7外显子的mRNA前体选择性剪接产生^[6]。Ki-67的主要结构包括N-末端的叉头相关(forkhead-associated, FHA)结构域、蛋白磷酸酶1(protein phosphatase 1, PP1)结合结构域、功能未知的保守结合域、包含串联重复序列的大中心区以及C-末端的染色质(leucine/arginine-rich, LR)结合结构域^[7]。

1.2 Ki-67与染色体的关联及在有丝分裂中的功能

Ki-67是一种染色质相关蛋白,其与细胞周期各阶段的染色质生物学有关联,可以在细胞周期各个阶段发挥作用。有丝分裂染色体由5个主要区域构成,即核小体/染色质、染色体支架、着丝粒、端粒以及染色体外围。其中染色体外围有4个重要功能:(1)形成物理屏障,保护有丝分裂染色质在核膜破裂后不受细胞质蛋白的影响;(2)直接参与有丝分裂染色体结构;(3)防止有丝分裂染色体相互粘连;(4)作为着陆垫,集中核仁蛋白,帮助有丝分裂退出时核仁重新激活^[8-9]。而Ki-67是参与染色体外围构成的必要条件,缺乏Ki-67的细胞在有丝分裂期间染色体结构异常,肿胀、扭曲^[10]。在有丝分裂的早期阶段,Ki-67可以形成排斥性分子刷,但是在有丝分裂结束时,这些分子刷解离,同时促进染色体聚集,进而诱导细胞质从重新组合的细胞核中排出^[11]。近期的一项研究^[12]表明Ki-67可以在有丝分裂间期控制间期异染色质的核仁平衡,Ki-67的存在是及时复制着丝粒所需的必要条件。在人类细胞中,Ki-67的急性耗竭会导致细胞在有丝分裂中出现DNA损伤,而位于Ki-67末端的LR结构域可以有效抵抗该损伤,保证有丝分裂的正常进行^[13]。

1.3 Ki-67的表达调控

Ki-67存在于除静息期和G₀期之外细胞周期的所有阶段,表达水平从G₁到M期不等,在M期达到峰值之后缓慢下降至低水平。Ki-67 mRNA表达受细胞周期转录因子的控制,与细胞周期基因的表达高度相关,E2F1和E2F2在G₁期和S期可以促进Ki-67转录,B-Myb促使S期和G₂期Ki-67水平增加,而上述蛋白转录均需要细胞周期依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)调节^[14-15]。有研究^[6,16]表明Ki-67包含约80个已确认和推定的CDK磷酸化位点,因此Ki-67的表达水平很大程度上受磷酸化调节,其磷酸化由多种激酶介导,如CDK1激酶、CDK1磷酸酶以及wee1激酶。此外,特异性蛋白1(specificity protein 1, Sp1)和肿瘤抑制因子p53在调节Ki-67启动子活性中可起到关键作用,p53可以通过与Ki-67启动子中的Sp1结合位点以及p53结合域相互作用,从而抑制Ki-67的转录^[17]。

2 Ki-67在肺癌中的作用

Ki-67作为各种类型肺癌的重要预后标志物,其

高表达水平与肿瘤大小、淋巴结转移以及肿瘤分期显著相关^[18-19]。在肺腺癌中,Ki-67的表达在不同肺腺癌组织学亚型中有显著差异,在微乳头状和以实性成分为主型的腺癌中表达水平最高,同时,Ki-67可作为独立的预后因素,高Ki-67表达的肺腺癌患者总生存期及无病生存期较短^[20]。Ki-67指数在肺神经内分泌相关肿瘤亚型之间存在显著差异,Ki-67指数在小细胞肺癌和大细胞肺癌中显著高于类癌,同时Ki-67指数水平较高是肺神经内分泌相关肿瘤患的独立危险因素,总生存期较短^[21-22]。在小细胞肺癌中,当Ki-67指数 $\geq 60\%$ 时疾病进展快,恶性程度高,预后不佳^[23]。近期的一项研究^[24]将Ki-67指数与第8版TNM分期整合,提出了一种肺类癌特有的综合分期系统,该分期系统展示出了比仅基于TNM的亚组更好的增量分层。

另外,肺癌患者体内Ki-67的表达水平可作为培溴利珠单抗、纳武利珠单抗等免疫治疗和酪氨酸激酶抑制剂靶向治疗以及化学药物治疗的预测性生物标志物,用于观察治疗效果以及预测肿瘤复发情况^[25-27]。

3 肺癌Ki-67的影像组学相关研究进展

3.1 影像组学在肺癌中的研究进展

影像组学可以在常规医学影像图像中使用数字和机器学习方法提取并定量分析图像特征,从而进一步探索图像特征与生物学和临床结果的相关性。在一些特殊图像中提取的影像组学特征可以分别反映病变的解剖学及功能学信息,而这些特征大多数肉眼不可见^[4,28]。影像组学的最终目标是建立更快、更可靠的临床决策支持系统,减少临床医生的工作量并提高诊断、治疗和预后的质量,从而达到协助临床医生的目的^[29-30]。经典的影像组学工作流程包括图像采集及预处理、病灶分割、特征提取、特征选择、预测模型构建、模型验证/评估,如果最后一步证明成功,则有机会进入临床实践^[31]。图像采集及预处理是影像组学研究的第一步,也是最重要的一步,因为不同的设备及采集技术会导致同一患者或病灶出现不同的图像,所以需要进行图像预处理来尽量保证一致性^[32]。病灶的分割可以采用人工、自动或半自动的方法,其中人工分割容易受到操作者主观性的影响且较为费时费力,自动或

半自动的分割方法可以极大提升效率,但是这种分割方法可能达不到人工分割的准确度,容易出现误差。影像组学特征的提取可以由计算机自动提取,常见的特征包括kurtosis、skewness以及体现图像体素之间关系的参数,如灰度共现矩阵(gray-level co-occurrence matrix, GLCM)、游程长度矩阵(run length matrix, RLM)、大小区域矩阵(size zone matrix, SZM)和邻域灰度色调差异矩阵(neighboring gray-tone difference matrix, NGTDM)等^[33]。模型构建常常使用随机森林、逻辑回归或者支持向量机等机器学习算法,其诊断效能可通过灵敏度、特异度、准确度或受试者操作特征曲线的曲线下面积评估^[34]。在肺癌领域中,影像组学已经开展了众多研究^[35],包括组织学亚型分类、治疗效果的预测等。一项纳入270例样本的研究^[36]表明,联合临床特征和基于CT的影像组学模型能够有效预测非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者淋巴结转移情况、评估总生存期(overall survival, OS),其曲线下面积训练集为0.840,验证集为0.890。在鉴别病理类型方面,HAN等^[37]使用PET/CT图像区分NSCLC组织学亚型,并从基于影像组学的机器学习/深度学习算法中确立了最佳模型。应用VGG16深度学习算法的预测效能要优于其他所有传统机器学习算法,其准确率高达0.841,曲线下面积为0.903。表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)突变或程序性细胞死亡蛋白1配体(programmed death-1, PD-L1)表达的NSCLC患者对免疫、靶向治疗敏感,因此,评估EGFR突变或PD-L1表达对于NSCLC治疗具有重要意义。ZHANG等^[38]评估了治疗前基于¹⁸F-FDG PET/CT的影像组学特征对肺癌患者EGFR突变状态的预测能力,其训练集、验证集曲线下面积分别为0.960、0.870;MONACO等^[39]调查了¹⁸F-FDG PET/CT影像组学在预测NSCLC患者PD-L1表达状态中的作用,灵敏度可达到0.810,特异度可达到0.820,均表现出较强的预测能力。除此之外,一些近期的研究^[40-42]表明基于CT、MRI或者PET/CT的影像组学模型同样对肺癌放化疗和外科治疗后的疗效评估有重要作用。

3.2 影像组学预测肺癌Ki-67表达水平

近年来,肺癌Ki-67的影像组学相关研究得到了广泛开展,一项纳入282例样本的回顾性研究^[43]建

立了包含基于增强CT影像组学特征与临床危险因素如吸烟史和神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)的列线图模型,同时验证了其对于Ki-67指数的预测能力,验证集曲线下面积、灵敏度、特异度和准确度可分别达到0.870、0.750、0.902和0.835。HUANG等^[44]提出,基于CT影像组学特征可有效预测术前肺腺癌Ki-67的表达水平,以5%表达水平为标准可用于区分浸润性肺腺癌和非浸润性肺腺癌,起到对肺腺癌患者预后的评估作用。多项研究^[45-47]表明,基于CT的影像组学模型同样对早期肺腺癌(T_{1a-b}期)和表现为亚实性或磨玻璃密度结节肺腺癌的Ki-67表达水平有较好的预测能力。对于罕见的肺部恶性肿瘤,影像组学同样可以起到相同作用。近期的一项研究^[48]表明,基于CT的若干影像组学特征与肺神经内分泌肿瘤(pulmonary neuroendocrine tumors, pNET)中Ki-67的表达水平相关,有望成为pNET中具有潜在价值和新颖的生物标志物。如“Kurtosis”可以非侵入性地高精度预测2%的Ki-67水平。

4 总结与展望

影像组学作为医学中一项新兴诊疗技术,其开发及应用逐步趋于成熟,但用于临床仍有巨大挑战,需要多中心、大样本、前瞻性的研究重复验证。Ki-67作为细胞增殖能力的预测指标,已被证实与肺癌预后密切相关,但做到应用影像组学无创、准确预测Ki-67表达水平仍存在难度。在未来,针对肺癌Ki-67影像组学的研究将会更加深入,为肺癌的诊断以及治疗提供新思路。

参考文献:

- [1] THAI AA, SOLOMON BJ, SEQUIST LV, et al. Lung cancer [J]. *Lancet*, 2021, 398 (10299): 535-554. DOI: 10.1016/s0140-6736 (21) 00312-3.
- [2] LIN YM, TAIJI R, CALANDRI M, et al. Tumor biomarkers and interventional oncology: impact on local outcomes for liver and lung malignancy [J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23 (6): 67. DOI: 10.1007/s11912-021-01056-4.
- [3] ATARI M, IMAI K, NANJO H, et al. Rapid intraoperative Ki-67 immunohistochemistry for lung cancer using non-contact alternating current electric field mixing [J]. *Lung Cancer*, 2022, 173: 75-82. DOI: 10.1016/j.lungcan.2022.09.007.
- [4] LAMBIN P, RIOS-VELAZQUEZ E, LEIJENAAR R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48 (4): 441-446.

- DOI: 10.1016/j.ejca.2011.11.036.
- [5] DUCHROW M, GERDES J, SCHLÜTER C. The proliferation-associated Ki-67 protein; definition in molecular terms [J]. *Cell Prolif*, 1994, 27 (5) : 235-242. DOI: 10.1111/j.1365-2184.1994.tb01421.x.
 - [6] MENON SS, GURUVAYOORAPPAN C, SAKTHIVEL KM, et al. Ki-67 protein as a tumour proliferation marker [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 491 : 39-45. DOI: 10.1016/j.cca.2019.01.011.
 - [7] SUN XM, KAUFMAN PD. Ki-67: more than a proliferation marker [J]. *Chromosoma*, 2018, 127 (2) : 175-186. DOI: 10.1007/s00412-018-0659-8.
 - [8] METZ CW. The role of the chromosome sheath in mitosis, and its possible relation to phenomena of mutation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1934, 20 (3) : 159-163. DOI: 10.1073/pnas.20.3.159.
 - [9] REMNANT L, KOCHANOVA NY, REID C, et al. The intrinsically disorderly story of Ki-67 [J]. *Open Biol*, 2021, 11 (8) : 210120. DOI: 10.1098/rsob.210120.
 - [10] BOOTH DG, EARNSHAW WC. Ki-67 and the chromosome periphery compartment in mitosis [J]. *Trends Cell Biol*, 2017, 27 (12) : 906-916. DOI: 10.1016/j.tcb.2017.08.001.
 - [11] CUYLEN-HAERING S, PETROVIC M, HERNANDEZ-ARMENDARIZ A, et al. Chromosome clustering by Ki-67 excludes cytoplasm during nuclear assembly [J]. *Nature*, 2020, 587 (7833) : 285-290. DOI: 10.1038/s41586-020-2672-3.
 - [12] VAN SCHAIK T, MANZO SG, VOUZAS AE, et al. Dynamic chromosomal interactions and control of heterochromatin positioning by Ki-67 [J]. *EMBO Rep*, 2022, 23 (12) : e55782. DOI: 10.15252/embr.202255782.
 - [13] GARWAIN O, SUN XM, IYER DR, et al. The chromatin-binding domain of Ki-67 together with p53 protects human chromosomes from mitotic damage [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118 (32) : e2021998118. DOI: 10.1073/pnas.2021998118.
 - [14] MILLER I, MIN M, YANG C, et al. Ki67 is a graded rather than a binary marker of proliferation versus quiescence [J]. *Cell Rep*, 2018, 24 (5) : 1105-1112.e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.06.110.
 - [15] ANDRÉS-SÁNCHEZ N, FISHER D, KRASINSKA L. Physiological functions and roles in cancer of the proliferation marker Ki-67 [J]. *J Cell Sci*, 2022, 135 (11) : jes258932. DOI: 10.1242/jcs.258932.
 - [16] KRASINSKA L, FISHER D. A mechanistic model for cell cycle control in which CDKs act as switches of disordered protein phase separation [J]. *Cells*, 2022, 11 (14) : 2189. DOI: 10.3390/cells11142189.
 - [17] 龙治豪, 刘仁忠. 胶质瘤中Ki-67的作用机制及影像学组学的研究进展 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2022, 27 (5) : 412-415. DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X.2022.05.026.
 - [18] WEI DM, CHEN WJ, MENG RM, et al. Augmented expression of Ki-67 is correlated with clinicopathological characteristics and prognosis for lung cancer patients: an up-dated systematic review and meta-analysis with 108 studies and 14, 732 patients [J]. *Respir Res*, 2018, 19 (1) : 1-19. DOI: 10.1186/s12931-018-0843-7.
 - [19] WARTH A, CORTIS J, SOLTERMANN A, et al. Tumour cell proliferation (Ki-67) in non-small cell lung cancer: a critical reappraisal of its prognostic role [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111 (6) : 1222-1229. DOI: 10.1038/bjc.2014.402.
 - [20] LI Z, LI F, PAN C, et al. Tumor cell proliferation (Ki-67) expression and its prognostic significance in histological subtypes of lung adenocarcinoma [J]. *Lung Cancer*, 2021, 154 : 69-75. DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.02.009.
 - [21] ZHANG SW, CHEN JJ, ZHANG R, et al. Pulmonary neuroendocrine tumors: study of 266 cases focusing on clinicopathological characteristics, immunophenotype, and prognosis [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149 (3) : 1063-1077. DOI: 10.1007/s00432-022-03970-x.
 - [22] BULLONI M, SANDRINI G, STACCHIOTTI I, et al. Automated analysis of proliferating cells spatial organisation predicts prognosis in lung neuroendocrine neoplasms [J]. *Cancers*, 2021, 13 (19) : 4875. DOI: 10.3390/cancers13194875.
 - [23] 吴柳盛, 李小强. 小细胞肺癌可视化PDOX肿瘤动物模型免疫表型Ki-67表达的研究进展 [J]. *中国医学创新*, 2021, 18 (25) : 179-185. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2021.25.042.
 - [24] DERMAWAN JKT, FARVER CF. The role of histologic grading and Ki-67 index in predicting outcomes in pulmonary carcinoid tumors [J]. *Am J Surg Pathol*, 2020, 44 (2) : 224-231. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001358.
 - [25] SPILIOTAKI M, NEOPHYTOU CM, VOGAZIANOS P, et al. Dynamic monitoring of PD-L1 and Ki67 in circulating tumor cells of metastatic non-small cell lung cancer patients treated with pembrolizumab [J]. *Mol Oncol*, 2023, 17 (5) : 792-809. DOI: 10.1002/1878-0261.13317.
 - [26] GU WG, HU MB, XU LL, et al. The ki-67 proliferation index-related nomogram to predict the response of first-line tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy in non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor-mutant status [J]. *Front Med*, 2021, 8 : 728575. DOI: 10.3389/fmed.2021.728575.
 - [27] OSA A, UENAMI T, KOYAMA S, et al. Clinical implications of monitoring nivolumab immunokinetics in non-small cell lung cancer patients [J]. *JCI Insight*, 2018, 3 (19) : e59125. DOI: 10.1172/jci.insight.59125.
 - [28] LAMBIN P, LEIJENAAR RTH, DEIST TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14 (12) : 749-762. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.141.
 - [29] LANGLITZ CP. Will artificial intelligence replace radiologists? [J]. *Radiol Artif Intell*, 2019, 1 (3) : e190058. DOI: 10.1148/ryai.2019190058.
 - [30] BERA K, BRAMAN N, GUPTA A, et al. Predicting cancer outcomes with radiomics and artificial intelligence in radiology [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19 (2) : 132-146. DOI: 10.1038/s41571-021-00560-7.
 - [31] WU GY, JOCHEMS A, REFAEE T, et al. Structural and functional radiomics for lung cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48 (12) : 3961-3974. DOI: 10.1007/s00259-021-05242-1.
 - [32] PARK JE, KIM HS, KIM D, et al. A systematic review reporting quality of radiomics research in neuro-oncology: toward clinical utility and quality improvement using high-dimensional imaging features [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20 (1) : 29. DOI: 10.1186/s12885-019-6504-5.
 - [33] ZWANENBURG A, VALLIÈRES M, ABDALAH MA, et al. The image biomarker standardization initiative: standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping [J]. *Radiology*, 2020, 295 (2) : 328-338. DOI: 10.1148/radiol.2020191145.
 - [34] CORRIAS G, MICHELETTI G, BARBERINI L, et al. Texture analysis imaging "what a clinical radiologist needs to know" [J]. *Eur J Radiol*, 2022, 146 : 110055. DOI: 10.1016/j.ejrad.2021.110055.
 - [35] 赵静祎, 范丽. 肺癌预后及疗效评价的影像组学研究进展 [J]. *国际医学放射学杂志*, 2022, 45 (5) : 553-557, 587. DOI: 10.19300/j.2022.Z19796.
 - [36] BOTTA F, RAIMONDI S, RINALDI L, et al. Association of a CT-based clinical and radiomics score of non-small cell lung cancer (NSCLC) with lymph node status and overall survival [J]. *Cancers*, 2020, 12 (6) : 1432. DOI: 10.3390/cancers12061432.

- [37] HAN Y, MA Y, WU ZY, et al. Histologic subtype classification of non-small cell lung cancer using PET/CT images [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48 (2) : 350-360. DOI: 10.1007/s00259-020-04771-5.
- [38] ZHANG JY, ZHAO XM, ZHAO Y, et al. Value of pre-therapy ¹⁸F-FDG PET/CT radiomics in predicting EGFR mutation status in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47 (5) : 1137-1146. DOI: 10.1007/s00259-019-04592-1.
- [39] MONACO L, DE BERNARDI E, BONO F, et al. The “digital biopsy” in non-small cell lung cancer (NSCLC) : a pilot study to predict the PD-L1 status from radiomics features of [¹⁸F] FDG PET/CT [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49 (10) : 3401-3411. DOI: 10.1007/s00259-022-05783-z.
- [40] DISSAUX G, VISVIKIS D, DA-ANO R, et al. Pretreatment ¹⁸F-FDG PET/CT radiomics predict local recurrence in patients treated with stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer: a multicentric study [J]. *J Nucl Med*, 2020, 61 (6) : 814-820. DOI: 10.2967/jnumed.119.228106.
- [41] VAIDYA P, BERA K, GUPTA A, et al. CT derived radiomic score for predicting the added benefit of adjuvant chemotherapy following surgery in Stage I , II resectable non-small cell lung cancer: a retrospective multi-cohort study for outcome prediction [J]. *Lancet Digit Health*, 2020, 2 (3) : e116-e128. DOI: 10.1016/s2589-7500 (20) 30002-9.
- [42] LIAO CY, LEE CC, YANG HC, et al. Enhancement of radiosurgical treatment outcome prediction using MRI radiomics in patients with non-small cell lung cancer brain metastases [J]. *Cancers*, 2021, 13 (16) : 4030. DOI: 10.3390/cancers13164030.
- [43] FU Q, LIU SL, HAO DP, et al. CT radiomics model for predicting the Ki-67 index of lung cancer: an exploratory study [J]. *Front Oncol*, 2021, 11 : 743490. DOI: 10.3389/fonc.2021.743490.
- [44] HUANG ZW, LYU M, AI Z, et al. Pre-operative prediction of Ki-67 expression in various histological subtypes of lung adenocarcinoma based on CT radiomic features [J]. *Front Surg*, 2021, 8 : 736737. DOI: 10.3389/fsurg.2021.736737.
- [45] YAN J, XUE X, GAO C, et al. Predicting the Ki-67 proliferation index in pulmonary adenocarcinoma patients presenting with subsolid nodules: construction of a nomogram based on CT images [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2022, 12 (1) : 642-652. DOI: 10.21037/qims-20-1385.
- [46] ZHU MH, YANG Z, ZHAO W, et al. Predicting Ki-67 labeling index level in early-stage lung adenocarcinomas manifesting as ground-glass opacity nodules using intra-nodular and peri-nodular radiomic features [J]. *Cancer Med*, 2022, 11 (21) : 3982-3992. DOI: 10.1002/cam4.4719.
- [47] BAO J, LIU Y, PING X, et al. Preoperative Ki-67 proliferation index prediction with a radiomics nomogram in stage T1a-b lung adenocarcinoma [J]. *Eur J Radiol*, 2022, 155 : 110437. DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110437.
- [48] MEYER HJ, LEONHARDI J, HÖHN AK, et al. CT texture analysis of pulmonary neuroendocrine tumors—associations with tumor grading and proliferation [J]. *J Clin Med*, 2021, 10 (23) : 5571. DOI: 10.3390/jcm10235571.

(编辑 于 溪)

(上接第265页)

参考文献:

- [1] 杨振斌, 李焰. 大学生非正常死亡现象的分析 [J]. *心理与行为研究*, 2015, 13 (5) : 698-701.
- [2] 于瑶琨, 姚志英, 王涛, 等. 大学生经验性回避与自杀意念的关系 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2023, 37 (11) : 976-981.
- [3] 马喜亭. 高校辅导员在学生心理危机干预中的操作性策略 [C] // 中国心理卫生协会大学生心理咨询专业委员会. 中国特色大学生心理健康教育——第十二届全国大学生心理健康教育与咨询学术交流会论文集. 北京: 北京航空航天大学出版社, 2015.
- [4] 马喜亭, 李卫华. 大学生心理危机的研判与干预模型构建 [J]. *思想教育研究*, 2011 (1) : 103-107. DOI: 10.3969/j.issn.1002-5707.2011.01.026.
- [5] 孙慧. 高校辅导员开展大学生心理危机干预的优势分析与路径研究 [J]. *中国成人教育*, 2020 (18) : 45-47.
- [6] 肖京林. 高校辅导员对大学生心理危机干预的能力结构研究: 以S大学为个案 [D]. 昆明: 云南大学, 2010.
- [7] 张录全, 肖建伟. 大学新生心理健康水平调查 [J]. *心理与行为研究*, 2015, 13 (1) : 70-75.
- [8] 赵艳丽. 高校优秀辅导员心理素质的研究 [J]. *青岛科技大学学报 (社会科学版)*, 2002, 18 (4) : 42-46. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8372.2002.04.011.
- [9] 董秀成. 浅析浙江传媒学院政治辅导员心理健康状况及对策 [J]. *浙江传媒学院学报*, 2008, 15 (4) : 69-72. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6552.2008.04.021.
- [10] 杨静. 高校辅导员开展大学生心理危机干预的困境与应对 [J]. *中国轻工教育*, 2015 (6) : 39-42, 92. DOI: 10.3969/j.issn.1673-1352.2015.06.011.
- [11] 戴和圣. 高校辅导员在大学生心理危机干预中的角色定位、压力和改进 [J]. *教育观察*, 2020, 9 (17) : 16-20. DOI: 10.16070/j.cnki.cn45-1388/g4s.
- [12] 刘延超, 王威威, 刘微. 辅导员在大学生心理危机防范和干预中的应对策略探讨 [J]. *山西青年*, 2022 (12) : 187-189.
- [13] 倪娜, 陈姗姗, 付小卫. 高校辅导员处置心理危机事件能力提升的路径 [J]. *高校辅导员学刊*, 2016, 8 (2) : 75-78. DOI: 10.13585/j.cnki.gxfdyxk.2016.02.018.
- [14] 杜召辉. 辅导员在大学生心理危机干预中的角色定位及工作策略 [J]. *教育教学论坛*, 2020 (13) : 124-125.
- [15] 陈新星, 林伟毅. 价值引领: 辅导员开展大学生心理危机干预的着眼点 [J]. *思想理论教育 (上半月综合版)*, 2015 (9) : 88-92.
- [16] 康颖. 高校辅导员开展大学生心理危机干预研究 [J]. *现代交际*, 2021 (23) : 176-178.
- [17] 李丹, 马喜亭. 高校辅导员心理健康教育胜任力研究 [J]. *学校党建与思想教育*, 2022 (6) : 87-90. DOI: 10.19865/j.cnki.xxdj.2022.06.027.

(编辑 于 溪)