

垂体腺瘤数据库研究现状

胡心至 冯铭 王任直

【摘要】 随着分子生物学技术的发展,精准医疗时代到来,标准化的临床数据库可以为临床医师提供一个整合临床与分子数据的平台,以便更有效地制定诊疗方案。本文总结近年国内外垂体腺瘤数据库研究进展,阐述数据库的管理和应用,并对垂体腺瘤的大数据发展进行展望。

【关键词】 垂体肿瘤; 腺瘤; 数据库; 综述

A review of pituitary adenoma databases

HU Xin-zhi, FENG Ming, WANG Ren-zhi

Department of Neurosurgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding authors: FENG Ming (Email: fengming@pumch.cn); WANG Ren-zhi (Email: wangrz@126.com)

【Abstract】 With the development of molecular biology technology, the era of precision medicine is gradually coming. Standardized clinical database can provide a platform for clinicians to integrate clinical and molecular data, so as to make diagnosis and treatment plans more effectively. This paper summarizes the research progress of pituitary adenoma databases at home and abroad in recent years, expounds the management and application of database, and prospects the development of big data of pituitary adenoma.

【Key words】 Pituitary neoplasms; Adenoma; Database; Review

This study was supported by Natural Science Foundation of Beijing Municipality (No. 7182137).

Conflicts of interest: none declared

垂体神经内分泌瘤(PitNET)约占脑肿瘤的15%,好发于成人^[1]。近数十年来,全球垂体腺瘤发病率增至115例/10万^[2]。约2/3的垂体腺瘤具有分泌激素的功能,可导致不同临床症状:催乳素(PRL)腺瘤导致闭经、溢乳(女性)或阳痿、性功能减退(男性);生长激素(GH)腺瘤导致肢端肥大症;促肾上腺皮质激素腺瘤导致库欣综合征(CS);促甲状腺激素腺瘤(ACTH)导致甲状腺功能亢进症或甲状腺功能减退症;促性腺激素腺瘤导致性功能减退。无功能垂体腺瘤无明显内分泌失调症状,但当肿瘤体积较大时,可能导致视交叉压迫、颅内高压等症状。为使垂体腺瘤的诊疗更加标准化、规范化,全世界范

围的临床医师与科学家通力合作,利用信息化手段建立标准化的多中心垂体腺瘤数据库,整合临床、影像学 and 分子生物学数据,以便研究者们更高效地进行回顾和探索;同时,利用网络安全技术维护的电子数据库可以更好地保护患者隐私,更规范地管理研究工作,为合作开展大规模研究提供更便捷的支持。本文回顾垂体腺瘤数据库研究现状,这些数据库是临床医师和科研工作者进行基础研究、诊疗实践、科普宣教的宝贵资源。

一、国内外数据库

1. 数据库简介 目前的疾病数据库主要分为两种类型,一种是以人口为中心的数据库,如美国SEER数据库(Surveillance, Epidemiology, and End Results Database)^[3];一种是以医院为中心的数据库,如美国国立癌症数据库(NCDB)^[4],多由临床医师发起并管理,故这些数据库符合临床需求,可为疾病诊疗与康复提供更具针对性的信息,参与数据库合作建设的医院或卫生系统可为内部研究人员提供数据库的访问权限,其中,在医疗设施、医院、

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.03.003

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(项目编号:7182137)

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经外科

通讯作者:冯铭,Email:fengming@pumch.cn;

王任直,Email:wangrz@126.com

诊所或诊所护理点获得的电子临床数据称为电子病历(EHR),收集数据包括行政和人口统计学信息、诊疗方案、处方药应用情况、实验室检查、生理学监测数据、住院记录等,一般不对外部研究人员开放。大多数垂体腺瘤专病数据库均为以医院为中心的数据库,研究人员可以利用这些数据开展研究。但应注意的是,以医院为中心的数据库研究与真实的临床研究并不完全等同。目前,全世界范围内的数据库多以医院为中心,与真实的人群分布存在偏差,自愿参加登记注册的人群或提供注册数据的专业诊所可能无法代表真实的人群,因此难以获得准确的流行病学数据。我国人口和医疗资源分布不均匀,医疗系统复杂,很多偏远地区和基层医院的医疗水平较差,加之人口流动性较大,给随访数据的搜集带来困难,易出现数据丢失、错漏、一致性差等问题。虽然电子数据捕获、自动查询和审查工具在某种程度上可以减少不同阶段审查和纠正数据所需的时间和精力,但数据验证仍需相当多的人力和物力资源。因此需要更有经验的数据分析工作者解释偏差,制定更加有效的采样方案,执行数据审核和验证计划,以确保数据的真实性、及时性和代表性。

2. 数据库管理与数据安全 (1)数据库管理:精准医疗的核心是以患者为中心的个体化、精细化医疗措施,然而现有的临床数据库数据大多为经过临床医师筛选的信息。鉴于目前对垂体腺瘤认识的局限性,部分有价值的信息有可能在二次输入的过程中遗漏,而临床医师也有可能被数据库的固定结构范式局限思维。因此需要建立数据库与患者之间的直接联系,以获得第一手资料。2020年,Pellizzoni等^[5]提出一种新的数据范式,即患者报告结局(PRO)量表,可充分发挥患者主观能动性,直接收集患者数据用于临床实践,并根据患者需求制定治疗决策;他们还提出一种新的数据方法,即根据科研和临床实践的需要自动计算问卷结果,在患者的显示器上实时显示图形,并追踪患者主动报告的频率和质量。我国通信基础设施发展迅速,互联网技术和市场日趋成熟,因此可以借助社交软件和平台及时获得患者状态,患者直接汇报随访数据,还可以与政府部门、互联网企业合作,通过社交软件进行医疗数据收集、存储和传输等。(2)数据安全:数据库的质量控制一直受到广泛关注。中国垂体疾病注册中心(CPDRN, <http://www.cpdrn.cn>)采用程序校验、人工审核的双层质量控制体系。通常情况下,临

床数据库为确保数据的准确性、完整性和报告的及时性,对参与医院进行病例调查审核,结合历史数据与当地具体情况排除高错误风险,并根据实际的未确认病例对结果进行协调,以确定是否需要修改、澄清和进一步教育。例如,SEER数据库的每个登记处均有一份年度数据质量概况报告,以评估该登记处的数据质量。该数据库还与美国癌症研究学会(AACR)协调,执行定期教育和培训计划;与北美中央癌症登记协会(NAACCR)合作,实施分散的质量控制和质量改进。目前,SEER数据库已经成为国际癌症登记处数据质量的标准^[3]。

3. 国外数据库研究现状 全球首个垂体腺瘤登记数据库建立于2000年,全面收集美国 Cedras-Sinai 医疗中心 176 例患者的人口统计学和临床信息^[6]。美国东海岸肢端肥大症数据库是首个网络开放的登记数据库^[7]。在意大利医院基金会康复研究所(FIRST)和意大利癌症研究协会(AIRC)的支持下,意大利学者自2004年开始联合7所内分泌医疗中心建立无功能垂体腺瘤数据库,收集患者人口统计学、临床、生化、影像学、眼科、治疗方案、临床结局和长期随访数据,为多项临床研究提供参考^[8]。2020年,Tresoldi等^[9]纳入371例无功能垂体腺瘤患者,描述该病的临床特征和自然史,发现巨大腺瘤和高龄是患者出现继发性激素缺乏的危险因素,但这种关联性不是绝对的,垂体功能恶化并非总与垂体腺瘤生长有关。同年,Mazziotti等^[10]纳入248例肢端肥大症患者并进行为期48个月的随访,发现骨活性药物可以有效预防肢端肥大症患者椎体骨折。2006年成立欧洲库欣综合征登记处(ERCUSYN)^[11]旨在提高全欧洲基层医师对库欣综合征的认识,以便更早做出诊断,改善长期预后,提高患者生活质量,并为欧洲库欣综合征诊疗指南的制定提供参考。该数据库的运行由欧盟、欧洲内分泌学会(ESE)、Novartis公司、Ipsen公司等机构资助,截至2020年8月已收集1971例库欣综合征患者信息,分布于26个国家65所医疗中心,为大量多中心回顾性研究提供参考,有助于临床医师确定不同治疗方法的有效性、安全性和对预后的影响。Valassi等^[12]分析ERCUSYN数据库中1341例库欣综合征患者的实验室检查结果,以探讨临床应用的各类高皮质醇血症诊断试验的应用情况,发现欧洲各地区的库欣综合征诊断试验各不相同,约78%患者行尿游离皮质醇(UFC)测定,60%患者行隔夜地塞米松(1 mg)

抑制试验 (DST), 25% 患者行深夜唾液皮质醇 (LSaC) 测定。他们还认为, 术前服药可以影响垂体源性库欣综合征 (PIT-CS) 的术后结局, 分别于诊断时和治疗后对患者行健康相关生活质量 (HRQoL) 问卷调查, 发现垂体源性库欣综合征患者治疗后 HRQoL 评分低于肾上腺源性库欣综合征 (ADR-CS) 患者, 长期随访中缓解状态是 HRQoL 评分的最重要预测因素^[13]。高龄和抑郁症也是健康相关生活质量恶化的潜在预测因素^[14]。Valassi 等^[15]分析 ERCUSYN 数据库中 1564 例库欣综合征患者的死亡原因和死亡时间, 并筛选病死率增加的影响因素, 发现感染是确诊后 90 天死亡的危险因素, 尤其应格外关注合并糖尿病的患者。比利时 Liège 肢端肥大症数据库 (LAS) 建成于 2012 年, 是目前最大的国际肢端肥大症数据库, 为关系型数据库, 允许随时纳入来自多个研究地点的匿名患者的病史和随访数据, 包括临床特征、病理和生化检测、治疗反应和长期随访结果等, 支持多项肢端肥大症流行病学、病理学和临床研究^[16]。Petrossians 等^[16]总结 LAS 数据库中 290 例患者的数据, 认为老年人诊断为肢端肥大症的概率更高, 主要表现为垂体大腺瘤 (77.5%), 但近年来罹患垂体大腺瘤的患者呈明显年轻化趋势, 诊断时 GH 随年龄的增长而显著下降。他们进一步分析 LAS 数据库中来自 10 个国家 3173 例患者的数据, 发现确诊年龄和出现首发症状的年龄显著增长, 而肿瘤大小和侵袭程度与患者年龄呈反比, 且男性肿瘤体积大于女性, 患者易合并高血压 (28.8%)、糖尿病 (27.5%)、心脏肥大 (15.5%)、睡眠呼吸暂停综合征 (SAHS, 5.5%) 等基础疾病, 12.3% 患者存在骨质疏松症, 0.6%~4.4% 曾发生骨折; 该数据库中 820 例患者在诊断时行结肠镜检查, 13% 可见息肉^[17]。多中心合作需对整个登记和反馈流程实行统一管理。利用数据库收集并存储患者信息既方便整合信息和调查研究, 也便于统一管理, 可以及时为患者提供支持并保护个人隐私。

4. 国内数据库研究现状 CPDRN 数据库由中国医学科学院北京协和医院神经外科牵头建立、与中国垂体腺瘤协作组 (CPASC) 为依托、在国家人口与健康科学数据共享平台下建立的国内首个垂体疾病多中心数据库, 也是全国最大的垂体疾病数据库。CPDRN 数据库自 2012 年开始筹备, 于 2015 年 10 月 23 日投入应用, 截至 2019 年 12 月已纳入 59 所医院 35 000 余例垂体疾病患者, 垂体腺瘤占绝大多

数, 其中尤以无功能垂体腺瘤所占比例最大。该数据库收集患者人口统计学特征、诊断、实验室和影像学检查 (包括激素水平、垂体影像学、视力和视野)、治疗过程、治疗后评估和随访评估, 其中, 治疗过程包括手术方法、术后病理学检查、药物治疗和放疗, 初步评估和治疗后评估包括病史、临床表现、激素水平、垂体影像学、视敏度和视野。CPDRN 数据库目前已支持多项临床研究, 除分析垂体疾病患者人口统计学和临床特征外^[18], 还可以结合临床进行多维度回顾, 如术后早期症状无改善的库欣综合征患者诊治方案的调整^[19]、库欣综合征的诊断和经鼻蝶入路手术的预后分析^[20]、采集岩下窦静脉血以确定促肾上腺皮质激素腺瘤侧别和影响因素^[21]等。此外, 还可基于该数据库的临床和影像学数据, 采用机器学习 (ML) 和深度学习 (DL) 等技术构建各种治疗方法的预后预测模型。2019 年的一项研究纳入 354 例经鼻蝶入路手术后 1 周激素水平恢复正常的库欣综合征患者, 收集 17 项临床文本特征, 采用决策树 (DT)、随机森林 (RF) 等 7 种机器学习算法分析长期预后和复发情况, 发现年龄、术后血清皮质醇和 ACTH 水平与疾病复发显著相关^[22]。Fan 等^[23]采用类似方法通过 6 种机器学习算法对 668 例肢端肥大患者的 12 项术前特征进行分析, 构建经鼻蝶入路手术疗效预测模型, 发现年龄、高血压、眼科疾病、GH、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、肿瘤最大径、Knosp 评分等 8 项特征与手术疗效显著相关, 可用于指导术前治疗和手术决策的制定。除临床文本特征外, CPDRN 数据库中的影像学数据也可以为临床诊断、治疗决策和预后分析提供支持。2019 年, Fan 等^[24]纳入 163 例侵袭性功能垂体腺瘤患者, 采用支持向量机 (SVM) 算法提取 MRI 影像特征, 构建放射体模型, 作为最终术前预测术后反应的模型。同时他们将临床文本特征与 MRI 影像特征结合, 对 CPDRN 数据库中 57 例肢端肥大症患者放疗前 MRI 影像进行分析, 采用 SelectKBest 算法提取影像特征, 支持向量机算法构建影像学标签, 并结合多因素 Logistic 回归分析筛选最具统计学意义的临床特征, 经多维度训练获得包含影像学标签和临床文本特征的组合模型, 有助于个体化无创性预测放疗反应^[25]。2020 年发表的一项影像学研究从 CPDRN 数据库中纳入 1131 例肢端肥大症患者、814 例库欣综合征患者和 12 598 名正常对照者的面部照片, 采用深度学习算法多次训练, 成功构建具有良好识别和

校准能力的肢端肥大症和库欣综合征面部识别模型,准确性高于内分泌科专家的识别水平,该模型业已通过微信平台共享给公众进行疾病筛查^[26]。上述研究表明,基于数据库的大数据分析有助于临床医师更高效地搜集、分析患者病史和临床特征,制定针对性辅助诊疗方案,以实现垂体腺瘤诊疗的精准化、个体化,提高治疗效率和患者满意度。

二、基于数据库的临床研究

既往数十年的垂体腺瘤研究为临床实践提供了重要指导,包括病因、治疗、疾病筛查和管理,但仍有诸多问题有待解决。第二代测序技术(NGS)和信息技术的发展产生大量基因组学、临床、环境、医疗和生活方式相关数据,依靠快速增长的研究和临床数据,可以重新审视疾病病因,对疾病进行细化、分层或重新分类,并确定新的疾病机制和治疗模式,从而超越传统的“症状与体征”,为患者提供一种预测性、预防性、个性化和参与式的医疗服务模式。迄今除常规应用的临床数据外,还有大量来自不同领域的研究数据,包括超分辨率数字显微镜、质谱(MS)、MRI、高通量测序等,虽然这些技术产生了丰富数据,但并不产生形式的分析、解释或关联,因此,收集数据的同时还需挖掘数据中的信息。

与常见的出于研究目的而引入某种数据收集工具的研究不同,数据库中的数据是通过无目的性的观察所收集。与基于已发表文献的系统回顾相比,基于数据库的系统回顾更加全面、客观。因此,数据库提供了一个基于真实临床实践的回顾性研究平台,临床医师可系统检索、编辑、分析、解释和分享数据,并转化为临床诊疗、预后预测过程中可操作的知识,形成在实践决策中可依赖的观点和判断,如可观察的临床指标、新的干预措施,或者某种理论指南在临床实践的普及程度和应用效果,并不断完善、检验、证实。以下介绍基于数据库的新型临床研究范式。

1. 垂体腺瘤的治疗方案与预后分析 通过结构化数据库可以进行临床模型的构建,对临床实践具有重要参考价值。垂体腺瘤的综合治疗包括经鼻蝶入路手术切除、放疗和化疗,需连续或联合治疗。对于直径 ≥ 10 mm、有鞍外延伸或中心压迫症状、持续生长,特别是导致视力受损的肿瘤,通常采取手术切除^[2]。中国研究者开发出一个基于互联网的应用程序,用于准确预测肢端肥大症患者术后缓解情况,该程序集成一个部分模型(仅包括术前变量,如

性别、年龄、体重指数、治疗史、肿瘤大小、肿瘤侵袭性、GH和IGF-1水平)以及一个完整模型(包括术前变量、术者经验、手术入路、全切除或次全切除、术中海绵窦侵犯、肿瘤质地、脑脊液漏、假包膜和术后首日上午GH水平),训练模型的预测准确性显著优于单变量模型^[27]。俄罗斯研究者提出一种有效预测经鼻蝶入路垂体腺瘤切除术后3年复发和长期缓解的方法,采用Logistic回归分析和人工神经网络(ANN)建立的多变量模型(输入变量为年龄、病程、MRI、术后清晨ACTH和皮质醇水平,输出变量为复发或缓解),并开发出一个基于该模型的网络计算器,可预测术后3年内复发率^[28]。垂体手术的并发症主要包括脑脊液漏、体液稳态损害和垂体功能低下^[29],特别是肾上腺功能低下。2019年的一项研究回顾手术治疗的1692例垂体腺瘤患者的临床资料,包括人口统计学信息、内分泌指标、视野和MRI检查,以及病理学检查、住院时间、术后并发症、术后内分泌检查、再入院率、术后影像学复查的切除范围和肿瘤复发等,发现视交叉压迫和视力丧失是主要手术指征,其他因素包括肿瘤生长、患者年龄偏小和内分泌指标异常;垂体腺瘤的最常见并发症有视野缺陷、脑卒中和(或)短暂性脑缺血发作(TIA)、鼻窦疾病,术后并发症主要是脑脊液漏^[30]。亦有针对术后血肿^[31]、术后垂体功能低下^[31]、尿崩症^[18]、垂体卒中^[32]和空蝶鞍综合征^[19]等常见并发症的报道。但关于术后垂体功能恢复预测因素的研究较少,Araujo-Castro等^[33]回顾分析10年间首次行垂体腺瘤切除术的232例患者的临床资料,认为男性、高龄、糖尿病、垂体卒中、肿瘤较大是术后腺垂体功能低下的危险因素,其中肿瘤大小预测垂体功能低下的准确性最高。Staatjes等^[34]首次发表关于经鼻蝶入路手术中和手术后垂体体积变化的研究,发现术中垂体体积增大,术后随访1年体积缩小;而且术后随访3个月时垂体体积缩小与术后激素缺乏和下丘脑-垂体轴多发性损伤有关。关于术后垂体体积和功能相关影响因素的研究尚待大样本队列研究。

2. 垂体腺瘤生物学标志物与分子分型 疾病的生物学标志物是病理状态下的可测量指标,用于监测疾病进展和治疗反应。已有的垂体腺瘤研究中,涉及分子分型的研究主要用于疾病诊断。2017版WHO垂体肿瘤分类^[1]推荐,将垂体特异性转录因子1(PIT1)作为临床激素诊断的补充,尤其应对激素测定呈阴性的垂体腺瘤行免疫荧光染色(IFA)。有

30%~40% 经手术治疗的垂体腺瘤为无功能腺瘤, 可通过抗腺垂体激素抗体免疫组化染色、电子显微镜超微结构观察, 原位杂交或反向溶血空斑试验 (RHPA) 等传统方法分为不同组织学亚型^[35], 不同亚型在临床行为和预后方面有一定差异。但仅通过激素免疫组化染色以实现准确的肿瘤分型存在局限性, PIT1 免疫组化染色对确诊激素测定呈阴性的垂体腺瘤具有补充作用^[35-36]。Mete 等^[37] 回顾分析加拿大多伦多大学健康网络 (UHN) 2001-2016 年经蝶窦入路手术切除的 1055 例垂体腺瘤患者的组织病理学资料, 获得转录因子 [PIT1、雌激素受体 α (ER α)、类固醇生成因子 (SF-1)、T-box 垂体转录因子 (Tpit)], 激素 (ACTH、GH、PRL、 β -促甲状腺激素、 β -促卵泡激素、 β -促黄体生成素) 以及其他生物学标志物 [角蛋白、Ki-67 抗原、P27、纤维母细胞生长因子受体 4 (FGFR4)] 在各种类型垂体腺瘤中的免疫组化定位, 这是迄今报道的首次将转录因子常规应用于垂体腺瘤分型的研究。这些生物学标志物为临床与病理的相关性提供了基础, 有助于预后和预测性管理。同时, 根据不同谱系细胞肿瘤的肿瘤增殖标志物及其他临床参数可预测肿瘤侵袭性^[35], 尤其是某些恶性肿瘤的常见蛋白^[38], 如高迁移率族蛋白 A (HMGA)^[39]、无功能垂体腺瘤的成对同源结构域转录因子 2 (PITX2)^[40]、垂体皮质醇腺瘤表皮生长因子受体 (EGFR)^[41] 等, 对垂体腺瘤预后预测有重要价值, 但尚待更大样本量的多中心长期研究提供更有力的证据。生物学标志物还可用于监测药物药效反应, 研究者通过免疫组化染色、Western blotting 等分子生物学检测手段对垂体腺瘤标本进行分析, 以探究肿瘤分子分型与药效反应之间的关系。例如, 对于难治性垂体腺瘤, 即经多次手术和放疗后仍复发的垂体腺瘤患者, 通常予以替莫唑胺化疗。研究显示, 功能性肿瘤特别是催乳素腺瘤和促肾上腺皮质激素腺瘤对替莫唑胺反应更好^[42], 但是仍有诸多患者对替莫唑胺无反应或逐渐产生耐药性, 如何选择适应证患者和治疗时间成为亟待解决的问题。O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (MGMT)^[43-44]、DNA 错配修复蛋白^[45] 等 DNA 修复相关蛋白含量较高的肿瘤倾向对替莫唑胺耐药, MGMT 免疫活性较低的患者对替莫唑胺反应较好。欧洲内分泌学会^[46] 推荐, 神经病理学专家应采用免疫组化染色评估 MGMT 状态, MGMT 高表达提示缺乏替莫唑胺反应。但亦有研究显示, 肿瘤组织

MGMT 水平较低, 但对替莫唑胺仍反应较差^[47]。因此, 如何根据患者自身特点选择化疗药物、如何确定治疗时机是临床医师面临的挑战, 尚待进一步探究药效反应的预测因素, 尤其应从药物的生物靶点着手^[48]、从药物作用机制出发, 更合理地预测药效反应和耐药性。

3. 垂体腺瘤的影像组学与影像学标志物 影像学检查常用于准确定位垂体腺瘤以及诊断和监测治疗, 主要是 MRI 检查, 对诊断肿瘤复发具有重要意义, 行垂体腺瘤手术的患者每年需复查 MRI。某些特殊序列如梯度回波序列 (GRE)、磁敏感加权成像 (SWI) 和高分辨率动态对比增强 MRI (DCE-MRI) 等, 可用于垂体腺瘤出血、海绵窦侵犯和促肾上腺皮质激素微腺瘤的评估^[49-50]。MRI 还可与其他成像技术结合, 形成新的混合诊断系统, 如超高场强 MRI 与 PET/MRI 系统, 二者整合成一个混合系统^[51], 可提高垂体微腺瘤的诊断精确性, 然而这些新型诊断系统的应用价值尚待更大样本量的研究验证。对垂体腺瘤的侵袭性进行分类有助于临床医师制定更有针对性的治疗方案, 但目前尚无生物学标志物可区分早期侵袭性与非侵袭性垂体腺瘤, 影像学检查可作为一种替代方法, 通过放射影像学 and 外科手术观察到肿瘤侵犯鞍区和海绵窦区。研究者通过深度学习算法对 MRI 数据进行自动分类, 如预测垂体腺瘤是否侵袭海绵窦^[52]、鉴别垂体腺瘤质地^[53]、识别术中脑脊液漏高风险患者等。除简单分类外, 研究者还尝试从海量的影像学数据中挖掘出更多信息。影像组学即为将视觉图像信息转化为深层特征的定量研究, 可对肿瘤进行分割、功能提取, 并通过建立模型进一步提取、预测和分析图像数据, 有助于临床医师准确诊断。美国研究者开发出一种算法以分析术前冠状位 T₂WI 和对比增强 T₁WI 图像, 对每个序列提取 32 个一阶特征和 75 个纹理特征, 采用支持向量机分类器评估提取参数的重要性, 以预测术后复发率^[54]; 随后, 一些新的方法被提出以处理垂体腺瘤的影像学特征, 例如, Kim 等^[55] 开发一种基于深度学习的 MRI 重建方法, 可实现边缘清晰、伪影减少的图像去噪声, 提高薄层 MRI 图像质量。与基于临床特征的高维数据模型相比, 基于影像学数据的算法和模型具有更大的应用空间, 仍待更大样本量的随机对照试验验证其诊断价值。垂体腺瘤的影像学特征与临床表现有关, T₂WI 显示生长激素分泌量较多的垂体腺瘤体积较大, 且对邻

近结构有侵袭性,这些影像学特征可能与特定分子标志物有关。因此,影像学技术有可能成为一种无创性手段评估肿瘤质地、侵袭特征,进而制定准确的治疗方案或改进现有分类,以实施精准医疗^[56]。土耳其研究者采用机器学习算法进行定量结构分析 T₂WI 数据,训练得到的 k-NN 分类器可成功预测 80% 的肢端肥大症患者生长激素受体对生长抑素类似物是否耐药^[57]。Dogansen 等^[58]探讨功能性垂体腺瘤基线 T₂WI 信号强度与肢端肥大症、催乳素腺瘤、促肾上腺皮质激素腺瘤患者的临床特征、组织学类型与疗效之间的关系,发现 T₂WI 信号强度可用于预测生长激素腺瘤对生长抑素类似物的治疗反应以及催乳素腺瘤对多巴胺激动剂的治疗反应,因此在评估病理标本前,可通过 T₂WI 信号强度评估此类患者的治疗反应。由此可见,更多、更细致的影像学研究有助于制定适宜的治疗和管理方案。为减少垂体腺瘤造成的内分泌紊乱对人体的影响,早期确诊垂体腺瘤十分重要。生长激素腺瘤致肢端肥大症、促肾上腺皮质激素腺瘤致库欣综合征的诊断往往是延迟的,使得疾病不可逆转^[59]。有研究者采用机器学习算法对肢端肥大症患者进行面部特征分析和识别,并结合三维成像技术,可以更好区分出与病理状态密切相关的面部变量,更准确地预测病理状态,从而早期识别肢端肥大症^[60-61],甚至判断疾病严重程度^[62]。针对库欣综合征患者面部特征的研究较少,未来有可能进行更多的探索,但是考虑到面部识别和成像条件有可能对患者的隐私构成威胁,故应在数据库的信息录入和整合中加强管理。

4. 卫生保健系统 除为临床研究提供支持外,临床数据库还可用于药物研发和卫生政策制定。美国食品与药品管理局(FDA)于 2008 年发起“哨兵计划”,目的是开发和实施一个主动系统,一旦药品、生物制品或医疗器械进入市场,即对其安全性进行跟踪,通过各个站点运行集中开发的计算机程序以应用合作机构的电子病历,该程序将汇总结果返回组织中心^[63],该系统在药物安全性研究中得到有效应用^[64]。日本国家临床数据库(NCD)与日本诊断程序组合数据库(DPCD)等医疗保险数据库相通,有利于开展卫生经济学相关研究^[65]。

三、展望

准确高效的临床决策往往基于大型临床数据的高质量证据支持,高认可度的临床研究通常为长

时间、多队列、大样本量的病例对照研究,而我国在这方面的研究还存在较大空白。目前国际上关于垂体疾病的临床指南和专家共识中,几乎未见来自我国的研究结果和临床证据。长期追踪的大队列研究需要大规模、长期的资料收集和研究,而多中心数据库可以为临床医师和科研工作者提供研究平台。读取患者的基因组信息、实施个体化治疗已成为医学研究、尤其是肿瘤医疗保健领域的常规工作,然而目前在理解垂体腺瘤基因组信息以及如何利用这些信息改善患者健康状况方面尚存较大困难。迅速发展的分子生物学技术,如代谢组学、蛋白质组学和基因组学等均有助于研发大量新的生物学标志物和靶向药物,但现有的垂体腺瘤数据库尤其缺少详细的组学数据,特别是基因组学和转录组学,以及大型队列研究数据,还无法实现为患者提供个体化治疗所需的数据精度。因此,临床医师除搜集病例外,还可与基础学家、流行病学家、卫生部门合作开展研究,共享临床数据,丰富数据的维度,从而在不同层面得到垂体疾病的综合阐释。在“精准医疗”时代,临床医师面临的最有趣挑战是从生物、化学和临床数据中挖掘信息、提取特征,从而设计更有效的治疗方案,实施更经济的临床管理。

我国的垂体腺瘤数据库尚处于起步阶段。随着互联网技术的进步、民众公共卫生意识的提高,可逐步扩大数据库的覆盖率,在遵守法律、道德、个人隐私需求的同时,尽可能收集、分析和共享标准化数据,扩大与相关资源的整合和交叉链接,并将这些异质性数据分类、存储、整合、共享、挖掘、解释和转化为可以利用的医疗资源,构建真实的疾病研究模型,使基础研究、临床实践、药物研发、康复保健、卫生政策均可以获得高质量的数据支持,提高医疗卫生系统的运转效率,最大限度地帮助患者恢复健康。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors[J]. *Endocr Pathol*, 2017, 28:228-243.
- [2] Melmed S. Pituitary-tumor endocrinopathies[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382:937-950.
- [3] Park HS, Lloyd S, Decker RH, Wilson LD, Yu JB. Overview of the surveillance, epidemiology, and end results database: evolution, data variables, and quality assurance[J]. *Curr Probl Cancer*, 2012, 36:183-190.
- [4] Lara OD, Wang Y, Asare A, Xu T, Chiu HS, Liu Y, Hu W, Sumazin P, Uppal S, Zhang L, Rauh-Hain JA, Sood AK. Pan-

- cancer clinical and molecular analysis of racial disparities [J]. *Cancer*, 2020, 126:800-807.
- [5] Pellizzoni L, E Silva SA, Falavigna A. Multilanguage health record database focused on the active follow-up of patients and adaptable for patient-reported outcomes and clinical research design [J]. *Int J Med Inform*, 2020, 135:104065.
- [6] Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: a novel clinical resource [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85:168-174.
- [7] Katznelson L, Kleinberg D, Vance ML, Stavrou S, Pulaski KJ, Schoenfeld DA, Hayden DL, Wright ME, Woodburn CJ, Klibanski A. Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001, 54:183-188.
- [8] Ferrante E, Ferraroni M, Castrignanò T, Menicatti L, Anagni M, Reimondo G, Del Monte P, Bernasconi D, Loli P, Faustini-Fustini M, Borretta G, Terzolo M, Losa M, Morabito A, Spada A, Beck - Peccoz P, Lania AG. Non - functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors [J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 155:823-829.
- [9] Tresoldi AS, Carosi G, Betella N, Del Sindaco G, Indirli R, Ferrante E, Sala E, Giavoli C, Morengi E, Locatelli M, Milani D, Mazziotti G, Spada A, Arosio M, Mantovani G, Lania AGA. Clinically nonfunctioning pituitary incidentalomas: characteristics and natural history [J]. *Neuroendocrinology*, 2020, 110:595-603.
- [10] Mazziotti G, Battista C, Maffezzoni F, Chiloiro S, Ferrante E, Prencipe N, Grasso L, Gatto F, Olivetti R, Arosio M, Barale M, Bianchi A, Cellini M, Chiodini I, De Marinis L, Del Sindaco G, Di Somma C, Ferlin A, Ghigo E, Giampietro A, Grottoli S, Lavezzi E, Mantovani G, Morengi E, Pivonello R, Porcelli T, Procopio M, Pugliese F, Scillitani A, Lania AG. Treatment of acromegalic osteopathy in real-life clinical practice: the BAAC (Bone Active Drugs in Acromegaly) study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105:dga363.
- [11] Webb SM, Santos A, Valassi E. The value of a European registry for pituitary adenomas: the example of Cushing's syndrome registry [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2012, 73:83-89.
- [12] Valassi E, Franz H, Brue T, Feelders RA, Netea - Maier R, Tsagarakis S, Webb SM, Yaneva M, Reincke M, Droste M, Komerduš I, Maiter D, Kastelan D, Chanson P, Pfeiffer M, Strasburger CJ, Tóth M, Chabre O, Tabarin A, Krsek M, Fajardo C, Bolanowski M, Santos A, Wass JAH, Trainer PJ; ERCUSYN Study Group. Diagnostic tests for Cushing's syndrome differ from published guidelines: data from ERCUSYN [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176:613-624.
- [13] Valassi E, Franz H, Brue T, Feelders RA, Netea - Maier R, Tsagarakis S, Webb SM, Yaneva M, Reincke M, Droste M, Komerduš I, Maiter D, Kastelan D, Chanson P, Pfeiffer M, Strasburger CJ, Tóth M, Chabre O, Krsek M, Fajardo C, Bolanowski M, Santos A, Trainer PJ, Wass JAH, Tabarin A; ERCUSYN Study Group. Preoperative medical treatment in Cushing's syndrome: frequency of use and its impact on postoperative assessment: data from ERCUSYN [J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178:399-409.
- [14] Valassi E, Feelders R, Maiter D, Chanson P, Yaneva M, Reincke M, Krsek M, Tóth M, Webb SM, Santos A, Paiva I, Komerduš I, Droste M, Tabarin A, Strasburger CJ, Franz H, Trainer PJ, Newell - Price J, Wass JA, Papakokkinou E, Ragnarsson O; ERCUSYN Study Group. Worse health-related quality of life at long-term follow-up in patients with Cushing's disease than patients with cortisol producing adenoma: data from the ERCUSYN [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 88:787-798.
- [15] Valassi E, Tabarin A, Brue T, Feelders RA, Reincke M, Netea-Maier R, Tóth M, Zacharieva S, Webb SM, Tsagarakis S, Chanson P, Pfeiffer M, Droste M, Komerduš I, Kastelan D, Maiter D, Chabre O, Franz H, Santos A, Strasburger CJ, Trainer PJ, Newell - Price J, Ragnarsson O. High mortality within 90 days of diagnosis in patients with Cushing's syndrome: results from the ERCUSYN registry [J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 181:461-472.
- [16] Petrossians P, Tichomirowa MA, Stevenaert A, Martin D, Daly AF, Beckers A. The Liege Acromegaly Survey (LAS): a new software tool for the study of acromegaly [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2012, 73:190-201.
- [17] Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun - Fathallah M, Auriemma R, Diallo AM, Hulting AL, Ferone D, Hana V Jr, Filippini S, Sievers C, Nogueira C, Fajardo-Montañana C, Carvalho D, Hana V, Stalla GK, Jaffrain-Réa ML, Delemer B, Colao A, Brue T, Neggers SJCM, Zacharieva S, Chanson P, Beckers A. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liege Acromegaly Survey (LAS) database [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24:505-518.
- [18] Hayashi Y, Kita D, Watanabe T, Fukui I, Sasagawa Y, Oishi M, Tachibana O, Ueda F, Nakada M. Prediction of postoperative diabetes insipidus using morphological hyperintensity patterns in the pituitary stalk on magnetic resonance imaging after transphenoidal surgery for sellar tumors [J]. *Pituitary*, 2016, 19:552-559.
- [19] Himes BT, Bhargav AG, Brown DA, Kaufmann TJ, Bancos I, Van Gompel JJ. Does pituitary compression/empty sella syndrome contribute to MRI-negative Cushing's disease: a single-institution experience [J]? *Neurosurg Focus*, 2020, 48:E3.
- [20] Chiloiro S, Giampietro A, Bianchi A, Tartaglione T, Capobianco A, Anile C, De Marinis L. Diagnosis of endocrine disease: primary empty sella: a comprehensive review [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 177:R275-285.
- [21] Feng M, Yang CX, Liu XH, Bao XJ, Deng K, Yao Y, Xing B, Lu L, Zhu HJ. Inferior petrosal sinus sampling predicting the sides of pituitary adenoma of Cushing's disease and analysis of influencing factors [J]. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2016, 32:776-780. [冯铭, 杨程显, 刘小海, 包新杰, 邓侃, 姚勇, 幸兵, 卢琳, 朱惠娟. 岩下窦静脉取血判断库欣肿瘤侧别及影响因素分析 [J]. *中华神经外科杂志*, 2016, 32:776-780.]
- [22] Liu Y, Liu X, Hong X, Liu P, Bao X, Yao Y, Xing B, Li Y, Huang Y, Zhu H, Lu L, Wang R, Feng M. Prediction of recurrence after transphenoidal surgery for Cushing's disease: the use of machine learning algorithms [J]. *Neuroendocrinology*, 2019, 108:201-210.
- [23] Fan Y, Li Y, Li Y, Feng S, Bao X, Feng M, Wang R. Development and assessment of machine learning algorithms for predicting remission after transphenoidal surgery among patients with acromegaly [J]. *Endocrine*, 2020, 67:412-422.
- [24] Fan Y, Liu Z, Hou B, Li L, Liu X, Liu Z, Wang R, Lin Y, Feng F, Tian J, Feng M. Development and validation of an MRI-based radiomic signature for the preoperative prediction of treatment response in patients with invasive functional pituitary adenoma [J]. *Eur J Radiol*, 2019, 121:108647.
- [25] Fan Y, Jiang S, Hua M, Feng S, Feng M, Wang R. Machine learning-based radiomics predicts radiotherapeutic response in patients with acromegaly [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10:588.
- [26] Wei R, Jiang C, Gao J, Xu P, Zhang D, Sun Z, Liu X, Deng K,

- Bao X, Sun G, Yao Y, Lu L, Zhu H, Wang R, Feng M. Deep-learning approach to automatic identification of facial anomalies in endocrine disorders[J]. *Neuroendocrinology*, 2020, 110:328-337.
- [27] Qiao N, Shen M, He W, He M, Zhang Z, Ye H, Li Y, Shou X, Li S, Jiang C, Wang Y, Zhao Y. Machine learning in predicting early remission in patients after surgical treatment of acromegaly: a multicenter study[J]. *Pituitary*, 2021, 24:53-61.
- [28] Nadezhkina EY, Rebrova OY, Grigoriev AY, Ivaschenko OV, Azizyan VN, Melnichenko GA, Dedov II. Prediction of recurrence and remission within 3 years in patients with Cushing disease after successful transnasal adenectomy[J]. *Pituitary*, 2019, 22:574-580.
- [29] Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The treatment of Cushing's disease[J]. *Endocr Rev*, 2015, 36:385-486.
- [30] Little AS, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC, Chicoine MR, Barkhoudarian G, Prevedello DM, Yuen KCJ, Kelly DF; TRANSSPHER Study Group. Pituitary gland recovery following fully endoscopic transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenoma: results of a prospective multicenter study[J]. *J Neurosurg*, 2019;1-7.
- [31] El-Asmar N, El-Sibai K, Al-Aridi R, Selman WR, Arafah BM. Postoperative sellar hematoma after pituitary surgery: clinical and biochemical characteristics [J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174:573-582.
- [32] Zhu X, Wang Y, Zhao X, Jiang C, Zhang Q, Jiang W, Wang Y, Chen H, Shou X, Zhao Y, Li Y, Li S, Ye H. Incidence of pituitary apoplexy and its risk factors in Chinese people: a database study of patients with pituitary adenoma [J]. *PLoS One*, 2015, 10:e0139088.
- [33] Araujo - Castro M, Pascual - Corrales E, Acitores Cancela A, García Duque S, Ley Urzaiz L, Rodríguez Berrocal V. Status and clinical and radiological predictive factors of presurgical anterior pituitary function in pituitary adenomas: study of 232 patients[J]. *Endocrine*, 2020, 70:584-592.
- [34] Staartjes VE, Stricker S, Muscas G, Maldaner N, Holzmann D, Burkhardt JK, Seifert B, Schmid C, Serra C, Regli L. Intraoperative unfolding and postoperative pruning of the pituitary gland after transsphenoidal surgery for pituitary adenoma: a volumetric and endocrinological evaluation [J]. *Endocrine*, 2019, 63:231-239.
- [35] Nishioka H, Inoshita N. New WHO classification of pituitary adenomas (4th edition): assessment of pituitary transcription factors and the prognostic histological factors[J]. *Brain Tumor Pathol*, 2018, 35:57-61.
- [36] Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, Korbonits M. Clinical and pathological aspects of silent pituitary adenomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104:2473-2489.
- [37] Mete O, Cintosun A, Pressman I, Asa SL. Epidemiology and biomarker profile of pituitary adenohypophysial tumors[J]. *Mod Pathol*, 2018, 31:900-909.
- [38] Hasanov R, Aydoğan Bİ, Kiremitçi S, Erden E, Güllü S. The prognostic roles of the Ki - 67 proliferation index, P53 expression, mitotic index, and radiological tumor invasion in pituitary adenomas[J]. *Endocr Pathol*, 2019, 30:49-55.
- [39] Portovedo S, Gaido N, de Almeida Nunes B, Nascimento AG, Rocha A, Magalhães M, Nascimento GC, Pires de Carvalho D, Soares P, Takiya C, Faria MDS, Miranda-Alves L. Differential expression of HMGA1 and HMGA2 in pituitary neuroendocrine tumors[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 490:80-87.
- [40] Tamura R, Ohara K, Morimoto Y, Kosugi K, Oishi Y, Sato M, Yoshida K, Toda M. PITX2 expression in non - functional pituitary neuroendocrine tumor with cavernous sinus invasion [J]. *Endocr Pathol*, 2019, 30:81-89.
- [41] Liu X, Feng M, Dai C, Bao X, Deng K, Yao Y, Wang R. Expression of EGFR in pituitary corticotroph adenomas and its relationship with tumor behavior [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10:785.
- [42] Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Dekkers OM; European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178:G1-24.
- [43] Bengtsson D, Schröder HD, Andersen M, Maiter D, Berinder K, Feldt Rasmussen U, Rasmussen ÅK, Johannsson G, Hoybye C, van der Lely AJ, Petersson M, Ragnarsson O, Burman P. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100:1689-1698.
- [44] Kontogeorgos G, Thodou E, Koutourousiou M, Kaltsas G, Seretis A. MGMT immunohistochemistry in pituitary tumors: controversies with clinical implications [J]. *Pituitary*, 2019, 22: 614-619.
- [45] Hirohata T, Asano K, Ogawa Y, Takano S, Amano K, Isozaki O, Iwai Y, Sakata K, Fukuhara N, Nishioka H, Yamada S, Fujio S, Arita K, Takano K, Tominaga A, Hizuka N, Ikeda H, Osamura RY, Tahara S, Ishii Y, Kawamata T, Shimatsu A, Teramoto A, Matsuno A. DNA mismatch repair protein (MSH6) correlated with the responses of atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas to temozolomide: the national cooperative study by the Japan Society for Hypothalamic and Pituitary Tumors[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98:1130-1136.
- [46] Liu XH, Wang RZ, Dai CX. Clinical significance of European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2018, 98:1537-1539.
- [47] Lasolle H, Cortet C, Castinetti F, Cloix L, Caron P, Delemer B, Desailly R, Jublanc C, Lebrun - Frenay C, Sadoul JL, Taillandier L, Batisse - Lignier M, Bonnet F, Bourcigaux N, Bresson D, Chabre O, Chanson P, Garcia C, Haissaguerre M, Reznik Y, Borot S, Villa C, Vasiljevic A, Gaillard S, Jouanneau E, Assié G, Raverot G. Temozolomide treatment can improve overall survival in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176:769-777.
- [48] Wang Y, Li J, Tohti M, Hu Y, Wang S, Li W, Lu Z, Ma C. The expression profile of Dopamine D2 receptor, MGMT and VEGF in different histological subtypes of pituitary adenomas: a study of 197 cases and indications for the medical therapy[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33:56.
- [49] Saha A, Tso S, Rabski J, Sadeghian A, Cusimano MD. Machine learning applications in imaging analysis for patients with pituitary tumors: a review of the current literature and future directions[J]. *Pituitary*, 2020, 23:273-293.
- [50] Vitale G, Tortora F, Baldelli R, Cocchiara F, Paragliola RM, Sbardella E, Simeoli C, Caranci F, Pivonello R, Colao A; A.B.C. Group. Pituitary magnetic resonance imaging in Cushing's disease[J]. *Endocrine*, 2017, 55:691-696.
- [51] Ikeda H, Abe T, Watanabe K. Usefulness of composite methionine - positron emission tomography/3.0 - tesla magnetic resonance imaging to detect the localization and extent of early-stage Cushing adenoma[J]. *J Neurosurg*, 2010, 112:750-755.
- [52] Niu J, Zhang S, Ma S, Diao J, Zhou W, Tian J, Zang Y, Jia W. Preoperative prediction of cavernous sinus invasion by pituitary adenomas using a radiomics method based on magnetic resonance images[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29:1625-1634.

- [53] Zeynalova A, Kocak B, Durmaz ES, Comunoglu N, Ozcan K, Ozcan G, Turk O, Tanriover N, Kocer N, Kizilkilic O, Islak C. Preoperative evaluation of tumour consistency in pituitary macroadenomas: a machine learning-based histogram analysis on conventional T₂-weighted MRI[J]. *Neuroradiology*, 2019, 61: 767-774.
- [54] Zhang Y, Ko CC, Chen JH, Chang KT, Chen TY, Lim SW, Tsui YK, Su MY. Radiomics approach for prediction of recurrence in non-functioning pituitary macroadenomas[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:590083.
- [55] Kim M, Kim HS, Kim HJ, Park JE, Park SY, Kim YH, Kim SJ, Lee J, Lebel MR. Thin-slice pituitary MRI with deep learning-based reconstruction: diagnostic performance in a postoperative setting[J]. *Radiology*, 2021, 298:114-122.
- [56] Alhambra-Expósito MR, Ibáñez-Costa A, Moreno-Moreno P, Rivero-Cortés E, Vázquez-Borrego MC, Blanco-Acevedo C, Toledano-Delgado Á, Lombardo-Galera MS, Vallejo-Casas JA, Gahete MD, Castaño JP, Gálvez MA, Luque RM. Association between radiological parameters and clinical and molecular characteristics in human somatotropinomas[J]. *Sci Rep*, 2018, 8:6173.
- [57] Kocak B, Durmaz ES, Kadioglu P, Polat Korkmaz O, Comunoglu N, Tanriover N, Kocer N, Islak C, Kizilkilic O. Predicting response to somatostatin analogues in acromegaly: machine learning-based high-dimensional quantitative texture analysis on T₂-weighted MRI[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29:2731-2739.
- [58] Dogansen SC, Yalin GY, Tanrikulu S, Tekin S, Nizam N, Bilgic B, Sencer S, Yarman S. Clinicopathological significance of baseline T₂-weighted signal intensity in functional pituitary adenomas[J]. *Pituitary*, 2018, 21:347-354.
- [59] Kosilek RP, Frohner R, Würtz RP, Berr CM, Schopohl J, Reincke M, Schneider HJ. Diagnostic use of facial image analysis software in endocrine and genetic disorders: review, current results and future perspectives[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173:M39-44.
- [60] Meng T, Guo X, Lian W, Deng K, Gao L, Wang Z, Huang J, Wang X, Long X, Xing B. Identifying facial features and predicting patients of acromegaly using three-dimensional imaging techniques and machine learning[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:492.
- [61] Kong X, Gong S, Su L, Howard N, Kong Y. Automatic detection of acromegaly from facial photographs using machine learning methods[J]. *EBioMedicine*, 2018, 27:94-102.
- [62] Kong Y, Kong X, He C, Liu C, Wang L, Su L, Gao J, Guo Q, Cheng R. Constructing an automatic diagnosis and severity-classification model for acromegaly using facial photographs by deep learning[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13:88.
- [63] Psaty BM, Breckenridge AM. Mini-sentinel and regulatory science-big data rendered fit and functional[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370:2165-2167.
- [64] Kush R, Goldman M. Fostering responsible data sharing through standards[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370:2163-2165.
- [65] Bando H. The current status and problems confronted in delivering precision medicine in Japan and Europe[J]. *Curr Probl Cancer*, 2017, 41:166-175.

(收稿日期:2021-03-23)

(本文编辑:彭一帆)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- 阿尔茨海默病 Alzheimer's disease(AD)
- γ-氨基丁酸 γ-aminobutyric acid(GABA)
- 白细胞计数 white blood cell(WBC)
- 白细胞介素 interleukin(IL)
- 北美中央癌症登记协会
North American Association of Central Cancer Registry
(NAACCR)
- 表皮生长因子受体 epidermal growth factor receptor(EGFR)
- 丙氨酸转氨酶 alanine aminotransferase(ALT)
- 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 1
mammalian target of rapamycin 1(mTOR1)
- 重组活化因子Ⅶ recombinant activated factor Ⅶ(rFⅦa)
- 垂体源性库欣综合征
pituitary-dependent Cushing's syndrome(PIT-CS)
- T-box 垂体转录因子
T-box pituitary transcription factor(Tpit)
- 磁共振黑血血栓成像
magnetic resonance black-blood thrombus imaging(MRBTI)
- 磁敏感加权成像 susceptibility-weighted imaging(SWI)
- 雌激素受体 estrogen receptor(ER)
- 促肾上腺皮质激素 adrenocorticotrophic hormone(ACTH)
- 促肾上腺皮质激素释放激素
corticotropin releasing hormone(CRH)
- 催乳素 prolactin(PRL)
- 大脑中动脉闭塞 middle cerebral artery occlusion(MCAO)
- 地塞米松抑制试验 Dexamethasone Suppression Test(DST)
- 递归分区分析 recursive partitioning analysis(RPA)
- 第二代测序技术 next-generation sequencing(NGS)
- 电子病历 electronic health record(EHR)
- 电子数据采集系统 electronic data capture(EDC)
- 动态对比增强 MRI
dynamic contrast-enhanced MRI(DCE-MRI)
- 端粒酶逆转录酶 telomerase reverse transcriptase(TERT)
- 多内分泌腺瘤病 multiple endocrine neoplasia(MEN)
- 多学科诊疗模式 multi-disciplinary team(MDT)
- 儿童癌症组 Children's Cancer Group(CCG)
- 肺栓塞 pulmonary embolism(PE)
- 复合动作电位 compound action potential(CAP)
- 改良 Rankin 量表 modified Rankin Scale(mRS)
- 钙结合蛋白 39 calcium binding protein 39(CAB39)