

网络出版时间:2021/12/27 15:36 网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20211224.1134.001.html

基于 CT 放射组学预测高血压性脑出血血肿扩大的研究

丁川¹, 李小虎¹, 王俊¹, 李红文¹, 王玉萍¹, 余长亮¹, 葛亚琼², 王海宝¹, 刘斌¹

摘要 目的 基于头颅 CT 放射组学探究高血压性脑出血早期血肿扩大预测的最佳机器学习方法。方法 回顾性分析 130 例脑出血患者 CT 图像,提取头颅 CT 平扫纹理特征,通过选定特征训练分类器,用六种经典的机器学习方法进行交叉验证,评估预测脑出血血肿扩大的稳定性和性能。结果 支持向量机(SVM-Radial)的预测性能(AUC 为 0.714,准确性为 0.723),广义线性模型(GLM)的预测性能(AUC 为 0.643,准确性为 0.587),随机森林(RF)的预测性能(AUC 为 0.686,准确性为 0.680),k 近邻(kNN)的预测性能(AUC 为 0.657,准确性为 0.639),梯度提升树算法(GBM)的预测性能(AUC 为 0.718,准确性为 0.670),神经网络(NNet)的预测性能(AUC 为 0.659,准确性为 0.680),其中 SVM-Radial 表现出较高的预测性能,GLM 表现出较低的预测性能。结论 基于头颅 CT 放射组学方法预测高血压性脑出血早期血肿扩大的 6 种机器学习方法中,SVM-Radial 预测性能最好,具有潜在的临床应用价值。

关键词 高血压性脑出血;血肿扩大;影像组学;预测模型

中图分类号 R 445.3

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)01-0161-04
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.01.031

脑出血(intra-cerebral hemorrhage, ICH)约占所有脑卒中的 30%,预后最差,具有高致死率、高致残率的特点^[1],其中约 30% 的脑出血患者早期颅内血肿发生扩大^[2],不但是早期神经系统恶化的预测因素,也是临床潜在的治疗靶点,因此如何准确地预测并预防血肿扩大,也成为脑出血患者个性化治疗的关键^[3]。临床上首诊 CT 平扫颅内血肿的位置、形态、密度是否混杂、CT 血管成像(computed tomography angiography, CTA)中的斑点征均具有提示意义,但是定性存在一定的主观判断,且无法量化血肿的异质性。影像组学是一个新兴的但发展迅速的定

量分析方法,通过从影像图像上提取感兴趣区域(return of investment, ROI),通过高通量的方法获取纹理特征,从而将医学图像信息转换为可识别的高维度的数据。这些高维度的放射学特征,对于高血压性脑出血评估及预后预测有着潜在的临床应用价值。该文旨在初步探讨基于头部 CT 平扫的放射组学方法对于高血压脑出血早期血肿扩大预测的最佳机器学习方法。

1 材料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 8 月—2020 年 3 月安徽医科大学第一附属医院本部及高新两个院区首次就诊的脑出血患者。纳入标准:①符合自发性脑出血的表现;②发病 6 h 以内进行头颅 CT 平扫检查;③发病后未进行外科手术治疗,并于 24 h 内复查头颅 CT。排除标准:①除外继发性脑出血患者,如外伤、血管畸形、颅内占位、缺血再灌注损伤等;②单纯脑室系统出血者;③ CT 图像运动伪影较大者。纳入患者共 130 例,男 90 例,女 40 例。

1.2 检查方法 采用 GE Optima CT680 64 排螺旋 CT 机,扫描参数:管电压 120 kV,管电流 300 mA,采用螺旋扫描模式,螺距 1.2,扫描范围自颅底水平至颅顶水平,层厚 5 mm,扫描视野(field of view, FOV)为 512,范围自颅底水平至颅顶水平。

1.3 血肿体积测量 血肿扩大的定义为 24 h 内两次头颅 CT 平扫图像相比,血肿至少扩大 33% 或 6 ml 以上^[4],由两名经验丰富的放射科主治医师共同阅片,选取颅内血肿最大层面逐层勾画感兴趣区域,当意见不同时相互讨论取得统一。再利用田多公式分别计算 24 h 内前后两次头颅 CT 检查颅内血肿的体积 V1、V2,将病例组分为血肿扩大组和非扩大组。

1.4 放射性特征提取 将所有脑出血患者的头颅 CT 平扫图像以 DICOM 格式导入 ITK-SNAP(www.itk-snap.org)软件,调整窗宽 90 Hu,窗位 35 Hu,手动逐层勾画颅内血肿的轮廓,形成 3D 感兴趣容积(volume of investment, VOI)(图 1),再提取强度特征,体积特征,基于直方图的特征,纹理参数和空间

2021-10-28 接收

基金项目:安徽省科技攻关项目(编号:201904a07020060)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院放射科,合肥 230022

²GE 医疗中国,上海 210000

作者简介:丁川,男,住院医师;

李小虎,男,副主任医师,副教授,硕士生导师,责任作者,

E-mail:lixiaohu@ahmu.edu.cn

特征。纹理参数包括灰度共生矩阵(gray level co-occurrence matrix, GLCM),灰度游程矩阵(gray level run length matrix, GLRLM),灰度区域大小矩阵(gray level size zone matrix, GLSZM)等,该研究中共提取 402 个放射组学特征。

1.5 统计学处理 所有的过程均采用 R 软件 3.5.1 版(www. r-project. org) 进行分析。比较 6 种经典的机器学习方法预测早期血肿扩大的准确性和机器学习方法的稳定性。机器学习方法包括:随机森林(random forests, RF), k 近邻(k near neighbor, kNN), 支持向量机(support vector machines, SVM-Radial), 神经网络(neural networks, NNet), 梯度提升树算法(gradient boosting machine, GBM) 和广义线性模型(generalize linear model, GLM)。将所选特征应用于分类模型构建的预测变量,交叉训练每个模型,从而绘制 ROC 曲线,对曲线下面积(AUC)、准确性进行量化,重复 100 次交叉训练过程,从而获得对模型性能的可靠预测,通过相对标准偏差(relative standard deviation, RSD) 量化每种机器学习方法的稳定性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。 $RSD\%$ 定义为: $RSD\% = \sigma_AUC / \mu_AUC \times 100\%$ 。

其中 σ 中 AUC 是 100 个 AUC 值的标准偏差, μ AUC 是 100 个 AUC 值的平均值。较低的 RSD 值对应于机器学习方法较高的稳定性。

2 结果

2.1 病例分组结果 根据早期血肿是否扩大分为阳性组和阴性组,阳性组共 34 例,其中包括男 24 例,女 10 例,年龄 30 ~ 95 (75.9 ± 15.6) 岁,阴性组共 96 例,其中包括男 66 例,女 30 例,年龄 30 ~ 86 (59.9 ± 14.3) 岁。

2.2 基于 CT 平扫图像上提取的脑血肿纹理特征

通过交叉验证比较不同的分类模型,计算准确性和 AUC 来量化不同机器学习方法的预测性能。通过最大相关最小冗余(minimum correlation and maximum relevant, mRMR) 特征选择方法共提取了 402 个放射特征,对前 5、10、15、20、25、30 个选定特征分别训练不同分类器,当选择前 25 个特征来构建模型,所有分类器均值 AUC 最高,见图 2;前 25 个特征包括直方图特征 6 个,灰阶共生矩阵纹理特征(GLCM) 4 个,灰阶游程矩阵纹理特征(GLRLM) 15 个。

2.3 特征值预处理结果和 6 种机器学习方法效能

分析前 25 个选定特征的机器学习方法的稳定性,所有分类器均采用 100 次交叉验证,准确性、AUC、

PPV(阳性预测值)、NPV(阴性预测值)、灵敏度、特异性为 100 次交叉验证的结果,见表 1。SVM-Radial 表现最佳的模型稳定性(准确性 = 0.714, ACC = 0.723)。图 3、4 显示了对分类模型稳定性和预测性能的评估,结果表明 SVM-Radial($RSD = 0.202$) 优于其他机器学习方法。

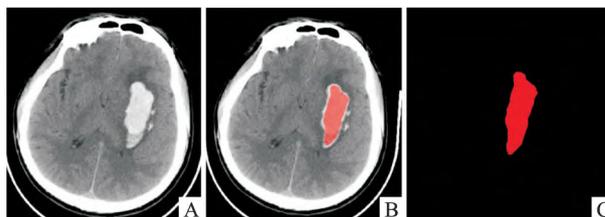


图 1 应用 GE Artificial Intelligence Kit1 软件提取纹理特征 A:头颅 CT 平扫图像;B:逐层勾勒血肿轮廓;C:提取的部分特征值

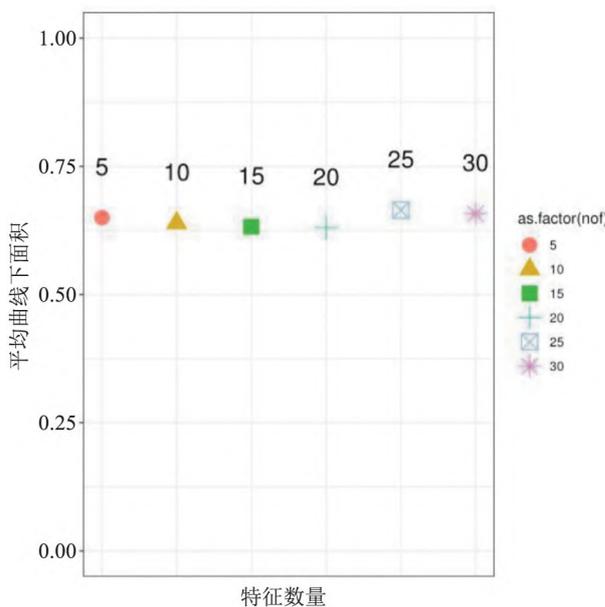


图 2 选择不同选定特征时所有分类器的平均 AUC

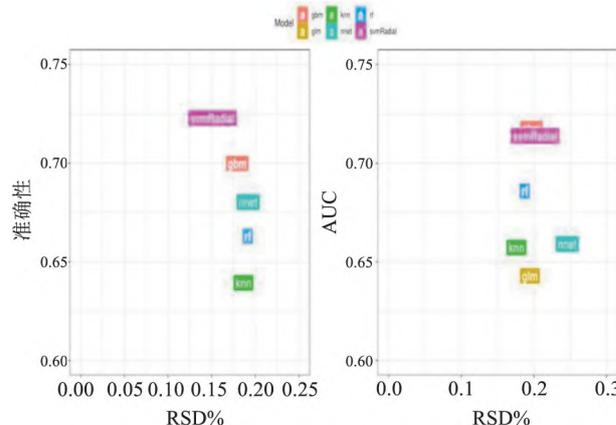


图 3 分类模型稳定性评估

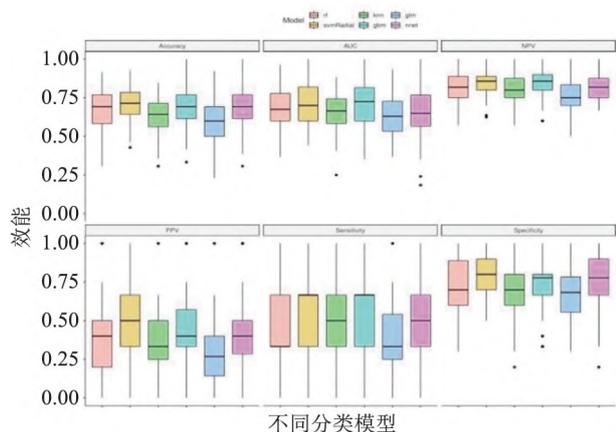


图4 分类模型交叉验证结果

表1 六种不同分类器学习方法建模结果

性能指标	RF	kNN	SVM-Radial	NNet	GBM	GLM
曲线下面积	0.686	0.657	0.714	0.659	0.712	0.643
准确性	0.663	0.634	0.723	0.680	0.699	0.587
灵敏度	0.482	0.470	0.513	0.487	0.593	0.346
特异性	0.721	0.695	0.786	0.746	0.734	0.667
阳性预测值	0.816	0.803	0.481	0.407	0.437	0.267
阴性预测值	0.407	0.346	0.842	0.822	0.851	0.753

3 讨论

ICH 约占所有脑卒中的 10% ~ 30%, 预后最差, 其中约 30% 的脑出血患者早期颅内血肿扩大, 血肿扩大不仅直接引起脑组织损伤, 而且会使血肿周边脑水肿面积增大, 引起继发性脑组织损伤^[4], 从而导致致死率、致残率的增高。因此如何准确地预测并预防血肿扩大, 也成为脑出血患者个性化治疗的关键。

头颅 CT 检查是脑出血患者入院检查的第一站^[5], 是临床诊断、治疗的重要资料, CT 平扫上血肿形态不规则、密度不均匀(黑洞征、漩涡征)^[6-8]等已被证实对血肿扩大的预测具有较高的敏感性、特异性, 但是该定性特征往往存在主观判断。CTA“斑点征”^[9-10]是近年来热议的血肿扩大独立预测指标, 但是其敏感性与特异性并不理想, 且 CTA 检查不是脑出血常规检查项目, 存在一定的临床局限性。

影像组学是近些年来比较热门的研究方法, 旨在从医学图像中提取定量特征, 并探索与结果的相关性^[11-12]。影像组学在中枢神经系统非肿瘤病变研究多数集中于脑出血、阿尔茨海默病及多发性硬化等^[13]。Shen et al^[14]在 2018 年报道 NCCT 纹理分

析可以客观的量化脑出血的异质性, 并独立预测血肿的早期扩大, 但是对高血压性脑出血早期血肿扩大预测的最佳机器学习方法未进行深入地研究。机器学习方法是人工智能的核心, 可以实现对未知数据的预测, 具有很强的泛化能力。该研究比较了 6 种基于放射学的机器学习方法预测高血压性脑出血血肿扩大的可行性, 首先取了 402 个定量放射学特征, 再进行特征选择。特征选择可以有效避免维数的困扰并减少拟合, 结果显示使用前 25 个选定特征时所有分类器的平均性能最高。SVM-Radial (AUC: 0.714 ± 0.144 , 准确性: 0.723 ± 0.109 , $RSD: 0.202$) 具有最高的预测性的稳定性。初步研究结果提示放射组学预测自发性脑出血血肿扩大时候, 选择 SVM-Radial 分类器, 预测效果最好。与李惠等^[11]研究结果基本一致, 即基于头颅 CT 平扫的放射组学, 并选择合适的机器学习方法, 可以对高血压性脑出血早期扩大进行有效预测。SVM 是一种强大有效的机器学习方法, 原理是在统计学的基础上, 小样本条件下, 构建一个超平面, 提供了最佳的分离边界, 最大限度地分离高维物体、空间, 目前 SVM 已应用于包括医疗在内的多项领域。

该研究存在不足之处: 一是样本量较小, 并且是单中心研究, 可以进一步加大样本量并进行多中心数据收集进行外部验证; 二是该研究采用的是手动勾画 ROI, 可能会存在偏差, 因为颅内血肿与周围脑实质密度差异较大, 血肿轮廓的勾勒后期可以选择半自动或自动分割。

综上所述, 该研究基于头颅 CT 放射组学确定最佳机器学习方法, 可以预测高血压性脑出血血肿早期是否扩大, 使医学图像中包含的信息价值最大化, 从而有利于对患者脑出血的评估, 具有潜在的临床价值。

参考文献

- [1] 李诗雨, 吴世政, 才 鼎, 等. CT 血管造影点征在早期脑出血患者的临床意义及应用价值[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(1): 103-5.
- [2] 王少华, 王志伟, 邓灵波, 等. 24 h 内高血压性脑出血血肿增大与平扫 CT 征象的相关性[J]. 中国医学科学院学报, 2019 (4): 472-8.
- [3] 汤奉琼, 王汝良. 影像学特征对预测急性期脑出血血肿扩大的研究进展[J]. 医学影像学杂志, 2018, 28(2): 155-8.
- [4] 彭佳华, 龙少好, 黄兰青, 等. 自发性脑出血患者血肿形态分析对早期血肿扩大的预测与诊断价值[J]. 中华急诊医学杂

- 志, 2020, 29(4):565-72.
- [5] 杨俊, 侯自明, 王浩, 等. 影像组学模型对高血压脑出血早期血肿扩大的预测作用研究[J]. 中华神经医学杂志, 2019, 18(1):49-54.
- [6] Wang W, Zhou N, Wang C. Early-stage estimated value of blend sign on the prognosis of patients with intracerebral hemorrhage [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:4509873.
- [7] Li Q, Zhang G, Xiong X, et al. Black hole sign: novel imaging marker that predicts hematoma growth in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2016, 47(7):1777-81.
- [8] 刘蓉, 龚建平, 朱江涛, 等. 超急性期脑出血血肿增大的 CT 预测指标[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(9):720-3.
- [9] 高子丹, 褚鹤龄, 杨晓波, 等. 预测急性脑出血后血肿增大的影像学征象[J]. 国际脑血管病杂志, 2016, 24(7):623-7.
- [10] 杨文松, 李琦, 王星辰, 等. CT 平扫混合征和黑洞征及其联合征象对脑出血患者早期血肿扩大的预测价值[J]. 中国脑血管病杂志, 2017, 14(11):561-5.
- [11] 李惠, 王翔, 谢元亮, 等. 基于基线 CT 平扫的放射组学方法预测高血压性脑出血早期扩大的初步研究[J]. 临床放射学杂志, 2019, 38(9):1609-13.
- [12] Wu S, Meng J, Yu Q, et al. Radiomics-based machine learning methods for isocitrate dehydrogenase genotype prediction of diffuse gliomas[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(3):543-50.
- [13] 胡杉, 梁长虹, 刘再毅, 等. 纹理分析及影像组学在非肿瘤病变的研究应用及进展[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(6):526-9.
- [14] Shen Q, Shan Y, Hu Z, et al. Quantitative parameters of CT texture analysis as potential markers for early prediction of spontaneous intracranial hemorrhage enlargement [J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(10):4389-96.

Preliminary study on prediction of hematoma expansion in hypertensive intracerebral hemorrhage based on cranial radiomics

Ding Chuan¹, Li Xiaohu¹, Wang Jun¹, Li Hongwen¹, Wang Yuping¹,
Yu Changliang¹, Ge Yaqiong², Wang Haibao¹, Liu Bin¹

(¹Dept of Radiology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

²GE Healthcare (China), Shanghai 210000)

Abstract Objective To study the best machine learning method for early prediction of hematoma expansion in hypertensive intracerebral hemorrhage based on head CT plain scan. **Methods** The CT images of 130 patients with cerebral hemorrhage were retrospectively analyzed, and the texture features of the head CT plain scan were extracted. The classifier was trained by selecting the features, and the six classic machine learning methods were cross-validated to evaluate the stability and performance of predicting cerebral hemorrhage hematoma expansion. **Results** The prediction performance of support vector machine (SVM-Radial) (AUC 0.714 ± 0.144, accuracy 0.723 ± 0.109), generalized linear model (GLM) prediction performance (AUC 0.643 ± 0.125, accuracy 0.587 ± 0.136), random forest (RF) prediction performance (AUC 0.686 ± 0.128, accuracy 0.680 ± 0.130), k-nearest neighbor (kNN) prediction performance (AUC 0.657 ± 0.15, accuracy 0.639 ± 0.39 performance 19), gradient boosting tree algorithm (GBM) Prediction performance (AUC 0.718 ± 0.141, accuracy 0.670 ± 0.126), neural network (NNet) prediction performance (AUC 0.659 ± 0.162, accuracy 0.680 ± 0.130), in which support vector machines showed high prediction performance, generalized linear model showed low predictive performance. **Conclusion** Among the six machine learning methods based on cranial CT radiomics to predict early hematoma expansion in hypertensive intracerebral hemorrhage, support vector machine (SVM-Radial) has the best predictive performance and has potential clinical application value.

Key words cerebral hemorrhage; hematoma enlargement; radiomics; prediction model