

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003041

心脏磁共振电影成像纹理特征与传统心功能参数
分析肥厚型心肌病心衰程度的对比研究方良瑞¹, 肖晶晶², 范莉萍², 王健¹, 赵骏¹

(1. 陆军军医大学第一附属医院放射科, 重庆 400038; 2. 陆军军医大学第二附属医院医学工程科, 重庆 400037)

【摘要】目的:探讨心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)电影序列纹理特征分析肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)患者心衰程度的可行性。**方法:**回顾性分析陆军军医大学第一附属医院 2013 年至 2016 年接受 CMR 检查的 HCM 患者 82 例,按照纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级法分组, NYHA I~II 为轻度心衰组, NYHA III~IV 为重度心衰组。电影序列图像用 MATLAB 软件手动提取所有患者左室舒张末期心肌区域 2 次, Bland-Altman 检验计算 2 次特征一致性,卷积神经网络(convolutional neural networks, CNN)计算优化后特征曲线下面积(area under the curve, AUC)。卡方检验比较 2 组患者男女分布差异性,心血管后处理软件(Circle Cardiovascular Imaging, CVI, Canada)计算左心室延时强化(late gadolinium enhancement, LGE)百分比, Argus 软件计算左心室射血分数(ejection fraction, EF)、每分钟心输出量(cardiac output, CO)及心脏指数(cardiac index, CI),并做 Mann-Whitney U 检验比较 2 组患者年龄、体质指数(body mass index, BMI)、左心室功能差异性,受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析计算曲线下面积。**结果:**2 组患者性别分布、年龄和 BMI 差异无统计学意义($P=0.407, 0.338, 0.120$)。轻中度心衰 2 组患者左心室 EF、LGE、CO 和 CI 心功能参数差异无统计学意义($P=0.860, 0.072, 0.944, 0.568$)。ROC 计算得出纹理特征曲线下面积为 91.31%, 明显大于 EF、LGE、CO 和 CI 的曲线下面积(51.22%、62.53%、49.51%、48.91%)。**结论:**纹理特征分析算法能够有效定量鉴别 HCM 患者纽约心功能分级的 I~II、III~IV 级差别, 敏感性明显高于 EF、LGE、CO 和 CI。

【关键词】肥厚型心肌病; 心脏磁共振; 电影; 纹理特征; 延时强化**【中图分类号】**R445.2; R811.5; R816**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2022-01-24Textural feature analysis of Cine-cardiac magnetic resonance in the grading
of heart failure in patients with hypertrophic cardiomyopathy
compared with conventional cardiac function parametersFang Liangrui¹, Xiao Jingjing², Fan Liping², Wang Jian¹, Zhao Jun¹

(1. Department of Radiology, The Southwest Hospital, Army Medical University;

2. Department of Medical Engineering, Xinqiao Hospital, Army Medical University)

【Abstract】Objective: To assess the feasibility of textural feature analysis of Cine-cardiac magnetic resonance (CMR) as a tool to evaluate heart failure grades in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). **Methods:** Eighty-two patients with HCM that underwent CMR examination at The Southwest Hospital of Army Medical University from 2013 to 2016 were enrolled in this retrospective study. All of the patients were divided into two groups according to the New York Heart Association (NYHA) classification of heart failure. Patients with NYHA I - II were selected as the mild heart failure group, and the other patients with NYHA III - IV were selected as the severe heart failure group. The textures of left ventricular myocardium at the end of diastasis were extracted manually by MATLAB software twice from Cine sequence, and the Bland-Altman analysis was used to calculate the features consistency of the two times. The convolutional neural networks (CNN) calculated the area under the curve (AUC) of the features after optimization. Chi-square test was

作者介绍: 方良瑞, Email: fairy_921@163.com,

研究方向: 心脏磁共振成像技术。

通信作者: 赵骏, Email: zhaojun555@aliyun.com。

基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目(编号: 62076247); 国家自然科学基金青年基金资助项目(编号: 61701506); 陆军军医大学临床医学学科人才计划资助项目(编号: 2018XLC3023)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20220620.1758.004.html>

(2022-06-22)

used to compare the difference of gender distribution between the two groups. The percentage of late gadolinium enhancement (LGE) in the left ventricle was calculated by Circle Cardiovascular Imaging (CVI, Canada) software. Argus software was used to calculate the left ventricular ejection fraction (EF), cardiac output (CO) and cardiac index (CI). Mann-Whitney *U* test was performed to compare the difference of the age, body mass index (BMI) and left ventricular function parameters between the two groups, and the receiver operating characteristic (ROC) was used to analyze the AUC of those function parameters. **Results:** The gender distribution, age and BMI were not significantly different between the two groups ($P=0.407, 0.338, 0.120$). The EF, LGE, CO and CI cardiac function parameters of left ventricles between the mild and severe heart failure groups were of no significant difference ($P=0.860, 0.072, 0.944, 0.568$). The AUC calculated by CNN was 91.31%, which was significantly larger than that of EF, LGE, CO and CI (51.22%, 62.53%, 49.51%, 48.91%). **Conclusion:** Textural feature analysis algorithm can effectively identify the difference of NYHA I–II and NYHA III–IV grades in patients with HCM, and with higher sensitivity than that of CMR function parameters.

[Key words] hypertrophic cardiomyopathy; cardiac magnetic resonance; Cine; textural feature; late gadolinium enhancement

肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 是由于心肌肌节蛋白突变引起左心室肥大的遗传性疾病^[1], 大多数 HCM 患者寿命较长, 然而并发症多, 例如室性心率失常和严重胸痛^[2]。患者有猝死风险, 因此准确判断疾病的发生发展进程具有重大价值。近年来, 心脏磁共振 (cardiac magnetic resonance, CMR) 已成为心脏疾病诊断的重要检查方法, 对心肌肥厚或心功能不全患者评估是一种金标准^[3]。CMR 可准确显示心肌肥厚以及心脏功能紊乱、心肌纤维化程度, 但纤维化程度准确性存在争议^[4]。左室舒张功能障碍是 HCM 患者最常见、最重要的病理生理学改变, 是引起心力衰竭、影响患者预后的重要因素, 往往为患者就诊的首要原因。CMR 可运用多参数提供 HCM 真实的心功能损坏情况和心肌成分改变情况^[5], 这些参数对于病变有较高的诊断效能, 但都是特异性针对某一功能 (舒张功能) 或者病理性改变 (心肌纤维化), 对于病程的发展预测效果尚属盲区。纹理分析 (texture analysis, TA) 技术为近年来发展的新兴技术, 通过专用软件量化分析肉眼无法分辨的组织灰度差异, 实现对组织不同纹理特征的定量或定性描述^[6], 是一种新型的基于图像定量和统计学分析的手段^[7], 并且已逐步朝向平扫序列代替 LGE 功能的研究方向发展^[8]。大量文献指出, 纹理分析在预测疾病进程、成分分析、预后价值中具有高准确性, 例如乳腺癌^[9]、胶质母细胞瘤^[10]、肺癌^[11]和结直肠癌^[12]等肿瘤成分异质性和预后评估。本课题组假设 TA 具有预测 HCM 进程的潜力, 建立模型预测 HCM 的发生发展, 并与常规 CMR 功能参数进行对比。

1 材料和方法

1.1 一般资料

回顾 2013 年 1 月至 2016 年 12 月陆军军医大学第一附属医院放射科心脏磁共振检查患者, HCM 的诊断基于美国心脏病学会/欧洲心脏病学会的实践指南^[13], 纳入标准: ①完成 CMR 检查并确诊为 HCM; ②符合《2011 年 ACCF-AHA 肥厚型心肌病诊断与治疗指南》标准^[14]; ③未行手术治疗。排除标准: ①患有主动脉弓缩窄、瓣膜病、先天性心脏病、代谢性疾病等因素引起的心室壁肥厚者; ②配合欠佳, 图像模糊, 无法测量者; ③患者由其他原因引起的左心肥大, 如冠心病、严重瓣膜疾病、肾小球滤过率 $<45 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 或者严重心脏收缩功能障碍等。共纳入 82 例, 所有患者均有不同程度的活动后胸闷、胸痛、气促、头昏、晕厥等症状, 并将其根据纽约心功能 (New York Heart Association, NYHA) 指南, 将 NYHA I~II 归为轻度心衰组, NYHA III~IV 归为重度心衰组, 患者资料见表 1。

1.2 仪器与方法

采用超导型磁共振扫描仪 Magnetom Trio A Tim 3.0 T MR (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany), 6 通道体表线圈和 6 通道体部线圈。研究分析非增强 CMR 短轴位左室电影序列, 从二尖瓣到心尖部位的连续图像 (患者闭气回顾式采集模式), 扫描序列为自由稳态静动 (steady-state free-precession, SSFP) 序列, 扫描参数为: 视野 $= (270 \sim 325) \text{ mm} \times (330 \sim 400) \text{ mm}$, 矩阵 146×256 , 层厚 6 mm, TR (重复时间)/TE (回波时间): $59.2 \sim 61.5 \text{ ms}/1.45 \sim 1.51 \text{ ms}$, 翻转角 $46^\circ \sim 50^\circ$ 。LGE 图像采集过程为肘静脉灌注扫描注射剂量为 0.1 mL/kg 多它灵 (Dotarem, Guerbet, BP7400, F95943, Roissy CdG Cedex, France), 注射速度为 $4 \sim 6 \text{ mL/s}$, 并以相同流速注射 20 mL 生理盐水冲刷, 之后以 0.3 mL/kg 的剂量注射多它灵, 注射速度为 2.5 mL/s , 并以相同流速注射 20 mL 生理盐水冲刷, 10 min

后,行 LGE 相位敏感反转恢复(phase sensitive inversion recovery, PSIR)序列从二尖瓣到心尖扫描,扫描参数为:视野=(262~300) mm × (350~400) mm,矩阵 256 × 144,TR/TE=650~950 ms/1.94~1.97 ms,层厚=8 mm,翻转角 20°。

1.3 图像处理

1.3.1 心功能参数分析 西门子 Argus 软件扣取 Cine 序列左心室二尖瓣至心尖部短轴位图像,选取收缩和舒张末期心肌图像,避开乳头肌,计算 EF、CO 和 CI 值;心血管后处理软件(Circle Cardiovascular Imaging 42 version 5.11)扣取 PSIR 相应区域心肌区域并计算纤维化百分比(阈值采用 PSIR 序列正常心肌区域信号的 3 倍标准差模式分析,在信号强度达到此阈值以上定义为纤维化,图 1)。

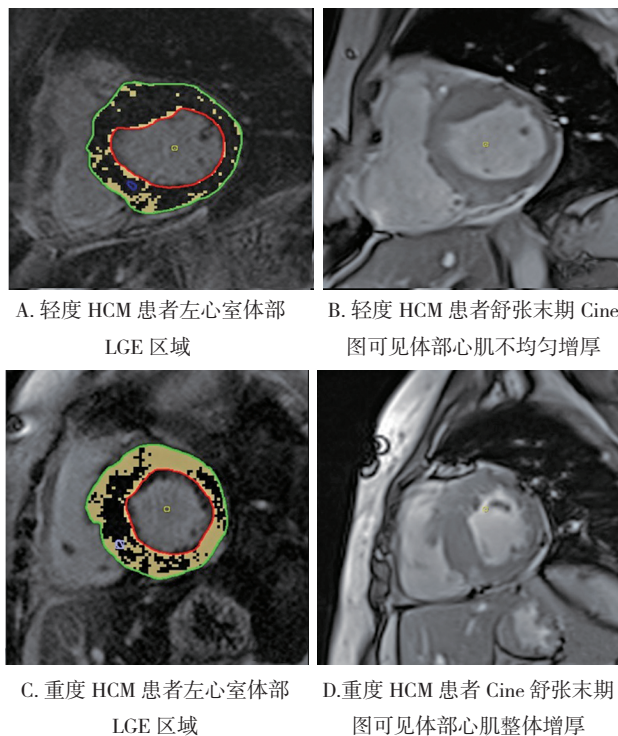


图 1 CVI 软件 LGE 区域分析图

1.3.2 影像组学分析 Cine MRI 由 2 名 5 年以上放射学经验医师在 MATLAB 软件上进行左心室短轴电影图像手动提取左室舒张末期的心肌图像,避开乳头肌,保存心肌图像

(图 2)。

纹理分析算法采用 MATLAB 9.7.0.1190202(R2019b)软件,基于卷积神经网络(convolutional neural networks, CNN)的特征提取。分析过程如下:

1.3.2.1 图像归一化处理 首先对图像进行归一化处理,将图像像素值变换为区间,计算公式如下:

$$f(x) = \begin{cases} 0, & x \in (150, 255] \\ 1, & x \in [0, 155] \end{cases} \quad (\text{式 } 1)$$

其中, x 为图像像素值, $f(x)$ 为归一化后的图像像素值。

1.3.2.2 CNN 特征提取 CNN 是深度学习代表算法之一,为一种包含卷积计算且具有深度结构的前馈神经网络。主要包含输入层、卷积层、激励层、池化层和全连接层。本文从 ImageNet 加载预训练的 CNN 模型进行图像的特征提取。为深层提取更多与原始任务相对应的特征,探索预先训练的模型 VGG-f 的前 3 层的可转移性来提取本研究 HCM 患者医学影像图像中感兴趣区域(region of interest, ROI)的特征。总共提取 256 个定量深度特征。具体过程如下:

(1) 输入层:完成 CNN 模型输入功能。将经过归一化后的图像输入 CNN 模型。

(2) 卷积层:完成特征提取功能。此层最主要运算即将卷积核与输入矩阵根据一定规则进行相乘并求和的计算过程。特征提取过程如下:将 1 幅二维图像 x 作为输入,使用 1 个二维的卷积核 w ,则输出可表示为:

$$(x \cdot w)(i, j) = \sum_m \sum_n x(m, n) w(i-m, i-n) \quad (\text{式 } 2)$$

其中, i, j 分别代表图像的高和宽。

每进行 1 次卷积计算,都会产生数个与之有关的权值,并且这些权值参数的个数与卷积层个数有关。经卷积层运算后可得到若干个特征值,通过判断特征值的大小可以确定该区域内是否含有所需要的特征。

(3) 激励层:完成非线性因素的引入。CNN 模型采用卷积方式对图像进行处理时,对每个像素点赋予了 1 个权值,此操作过程是线性的,但样本不一定线性可分。因此本模型采用 Relu 函数作为激活函数从而引入非线性因素。表达形式如下:

$$f(x) = \max(0, x) \quad (\text{式 } 3)$$

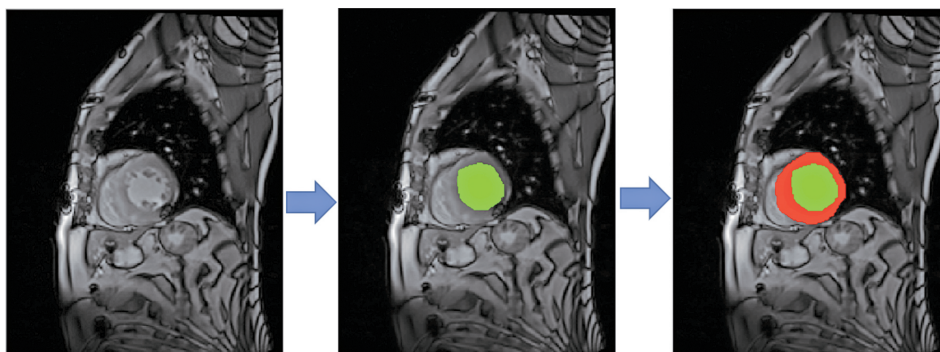


图 2 MATLAB 左心室心肌舒张末期组织分割过程图

其中, x 为激励层输入。

(4)池化层:完成降低图像维度、减少数据量的功能。当研究的图像过大不便于描述时,可根据一定的规则对图像进行聚合运算,即为池化。经池化操作,一方面可使特征图变小,简化网络计算复杂度,另一方面可进行特征压缩,提取主要特征,从而实现在避免过拟合的基础上有效地降低减少数据量。本文采用最大池化法,即计算图像 1 个区域的某个特定特征的最大值。

(5)全连接层:完成通过一定的权值矩阵将之前训练得到的局部特征重新组装成 1 个完整的全新的图的功能。通过全连接层,可以将同一个特征的表示由特征矩阵变为单个值,在减小数据量的基础上大大减少特征位置对分类带来的影响。

1.3.2.3 基于迭代特征降维法的特征筛选 对 57 个轻度 HCM 患者、25 个重度 HCM 患者 ROI 图像经特征提取分别得到特征矩阵 X_1, Y_1 , 如式(4):

$$X_1 = \begin{bmatrix} x_{11} & x_{12} & \cdots & x_{1n} \\ x_{21} & x_{22} & \cdots & x_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{m1} & x_{m2} & \cdots & x_{mn} \end{bmatrix}, Y_1 = \begin{bmatrix} y_{11} & y_{12} & \cdots & y_{1n} \\ y_{21} & y_{22} & \cdots & y_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ y_{m1} & y_{m2} & \cdots & y_{mn} \end{bmatrix} \quad (\text{式 4})$$

其中, $m=256, n=57, k=25$ 。

2 个矩阵求平均后做差运算并去均值得到均值差,根据均值差大小对特征进行排序,删除对分类结果影响小的特征,实现特征筛选,并使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC)作为优化标准。在每次迭代中,尝试将每个特征添加到所选特征集中,当 AUC 分数显著提高时将被选中到给定迭代中。

1.3.2.4 基于支持向量机(support vector machine, SVM)的图像分类 设训练样本集为 (x_i, y_i) , 其中 $x_i \in R^d, y_i \in R, i=1, 2, \dots, n$, 其中 n 为特征个数。采用支持向量机进行线性分类时,分类函数定义为:

$$[f(x) = \text{sgn}(w \cdot \phi(x) + b)] \quad (\text{式 5})$$

其中, w 和 b 分别为权值向量和偏移量。

根据结构风险最小化原则,上式可转化为:

$$\min J = \frac{1}{2} \|w\|^2 + C \sum_{i=1}^n (\xi_i^* + \xi_i) \quad (\text{式 6})$$

$$s.t. \begin{cases} y_i - w \cdot \phi(x) - b \leq \varepsilon + \xi_i \\ w \cdot \phi(x) + b - y_i \leq \varepsilon + \xi_i \\ \xi_i + \xi_i^* \geq 0, i=1, 2, \dots, n \end{cases}$$

其中, ξ_i, ξ_i^* 表示松弛因子, C 表示惩罚因子。

引入 Lagrange 乘子变为凸二次优化问题:

$$L(w, b, \xi, \xi^*, a, a^*, r, r^*) = \frac{1}{2} \|w\|^2 + C \sum_{i=1}^n (\xi_i^* + \xi_i) - \sum_{i=1}^n a_i (\xi_i + \varepsilon -$$

$$y_i + f(x_i)) - \sum_{i=1}^n a_i^* (\xi_i^* + \varepsilon - y_i + f(x_i)) - \sum_{i=1}^n (\xi_i \gamma_i - \xi_i^* \gamma_i^*) \quad (\text{式 7})$$

其中, a_i 和 a_i^* 表示 Lagrange 乘子。

为了加快求解速度,将上式转为对偶形式:

$$W(a, a^*) = -\frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^n (a_i - a_i^*)(a_j - a_j^*)(\phi(x_i), \phi(x_j)) + \sum_{i=1}^n (a_i - a_i^*) y_i - \sum_{i=1}^n (a_i - a_i^*),$$

$$s.t. \begin{cases} w = \sum_{i=1}^n (a_i - a_i^*) x_i \\ \sum_{i=1}^n (a_i - a_i^*) = 0 \\ 0 \leq a_i, a_i^* \leq C \end{cases} \quad (\text{式 8})$$

引入函数 $K(x_i, x)$ 代替向量内积 $(\phi(x_i), \phi(x))$, 则支持向量机的分类决策函数为

$$[f(x) = \text{sgn}(\sum_{i=1}^n (a_i - a_i^*) K(x_i, x) + b)] \quad (\text{式 9})$$

1.3.2.5 基于交叉验证法分析分类正确率 针对经验风险最小化算法的过拟合的问题,使用交叉验证的方法从全部训练数据中随机选择部分样例作为训练集,剩余数据作为测试集。通过对测试集训练得到假设函数或者模型。在测试集对每一个样本根据假设函数或者模型,得到训练集的分类,求出分类正确率。

1.3.2.6 基于 AUC 分数的联合优化 对 2 组人工标注影像数据提取出的特征进行联合优化,设置优化条件:在每次迭代中,尝试将每个特征添加到所选特征集中,当特征使 2 个筛选的特征矩阵 AUC 分数均值最大时被选中到给定迭代中,从而提取为对 2 组数据测试性能均比较友好的共同特征。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0(Chicago, IL, USA)行统计学分析。计量资料用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示。卡方检验计算 2 组患者之间男女比例的分布差异性。Mann-Whitney U 检验比较 2 组患者年龄和心功能参数的差异性, Bland-Altman 检验比较 2 次提取特征的一致性, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。ROC 对深度纹理特征和心功能参数诊断敏感性进行计算。

2 结果

2 组人口统计学指标无差异的情况下,基于 CMR 常规心功能参数 EF、LEG、CO 和 CI 定量诊断 HCM 患者心衰严重程度的敏感性明显低于纹理特征 CNN 机器深度学习模型计算结果的敏感性。

2.1 人口统计学参数分析结果

为了排除 2 组患者常规人口统计学指标性别、年龄和 BMI 的差异对于研究结果的干扰,分别对其分布进行统计分析,结果均无统计学差异,详细结果见表 1。

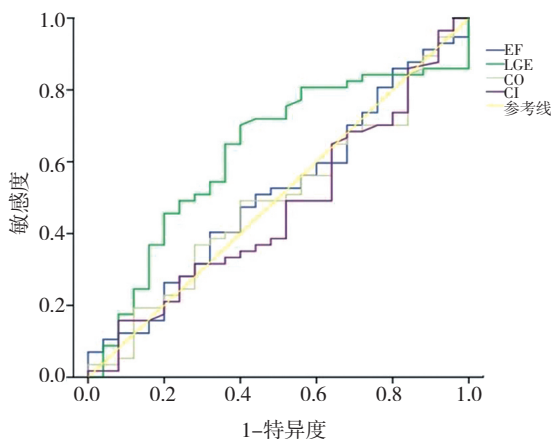
2.2 心功能参数分析结果

2 组患者心功能指标见表 2。由表 2 可见,随着 HCM 心衰程度的加重,常规心功能参数 EF、LEG、CO 和 CI 并无统计

学差异,提示这些指标对于疾病程度加重的定量诊断没有显著的特异性。

2.3 心功能参数曲线下面积

心功能参数曲线下面积见图 3。



注:EF、LGE、CO、CI 的曲线下面积分别为 51.22%、62.53%、49.51%、48.91%

图 3 心功能参数的 ROC 曲线图

表 1 2 组患者人口统计学指标比较 $[n, \% ; M_d (P_{25}, P_{75})]$

指标	轻度组	重度组	χ^2/U 值	P 值
男性人数	33 (58)	12 (48)	0.687	0.407 ^a
年龄/岁	44.00 (39.00, 53.00)	49.00 (34.00, 63.00)	617.500	0.338 ^b
BMI/(kg·m ⁻²)	23.73 (22.58, 26.13)	22.03 (21.34, 24.44)	558.000	0.120 ^b

注:a, 卡方检验;b: Mann-Whitney U 检验

表 2 2 组患者心功能指标比较 $[M_d (P_{25}, P_{75})]$

组别	EF/%	LGE/%	CO/min ⁻¹	CI/(min ⁻¹ ·m ⁻²)
轻度组	64.15 (52.72, 71.70)	29.54 (21.31, 33.67)	5.22 (3.89, 6.33)	2.90 (2.39, 3.75)
重度组	62.35 (54.83, 71.18)	21.53 (18.08, 29.81)	5.29 (4.32, 6.39)	3.21 (2.58, 3.70)
U 值	695.000	534.000	705.500	668.500
P 值	0.860	0.072	0.944	0.658

表 3 特征选择和测试结果

数据源	特征挑选	AUC	准确度	敏感度	特异度
数据 1	7 40 47 106 107 136 138 150 158 163 166 199 203 212 220 225 230 243 256	0.955 56	0.914 0	0.760 0	0.981 5
数据 2	1 4 7 29 44 54 74 91 94 110 140 159 165 169 192 202 205 222 225 232 234 245	0.955 64	0.912 9	0.880 0	0.927 3

注:数据 1 和数据 2 表示 2 个不同的医生手工标注的数据集

表 4 2 组特征交叉验证结果

数据源	特征挑选	AUC	准确度	敏感度	特异度
数据 1	1 4 7 29 44 54 74 91 94 110 140 159 165 169 192 202 205 222 225 232 234 245	0.669 63	0.714 1	0.400 0	0.851 9
数据 2	7 40 47 106 107 136 138 150 158 163 166 199 203 212 220 225 230 243 256	0.473 45	0.695 1	0.000 0	1.000 0

表 5 2 组特征交叉验证结果

数据源	特征挑选	AUC	准确度	敏感性	特异性
数据 1	7 40 47 106 107 136 138 150 158 163 166 199 203 212 220 225 230 243 256	0.885 93	0.823 2	0.800 0	0.833 3
数据 2	1 4 7 29 44 54 74 91 94 110 140 159 165 169 192 202 205 222 225 232 234 245	0.940 36	0.876 3	0.760 0	0.927 3

2.4 特征筛选结果

CNN 对 2 组图像数据进行特征筛选,结果见表 3。

2.5 交叉验证结果

此次交叉验证是采用 2.4 步骤特征筛选实验中数据 1 中选取的特征对数据 2 进行测试,采用 2.4 步骤特征筛选实验中数据 2 中选取的特征对数据 1 进行测试,见表 4。

为方便表示,用柱形图作为参考,如图 4 所见。

其中第 1 组人工标记的心衰影像数据初始特征选择的测试结果以及用第 2 组人工标记的心衰影响数据选择的特征对第 1 组数据进行交互测试的结果如图 4A 所示。图形显示,交互测试后测试结果并不理想,AUC、准确性、敏感性、特异性 4 个指标数值均明显下降;第 2 组人工标记的心衰影像数据初始特征选择的测试结果以及用第一组人工标记的心衰影响数据选择的特征对第 2 组数据进行交互测试的结果如图 4B 所示,交互测试后测试结果依然不理想,AUC、准确性、敏感性 3 个指标数值均大幅下降,交互测试后特异性下降为 0。

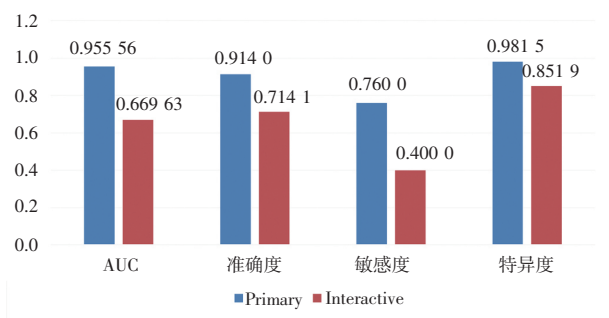
2.6 联合优化实验

在特征选择的过程中,设置相同的条件,同时筛选 2 组数据,得到 2 组数据的最优特征,见表 5。

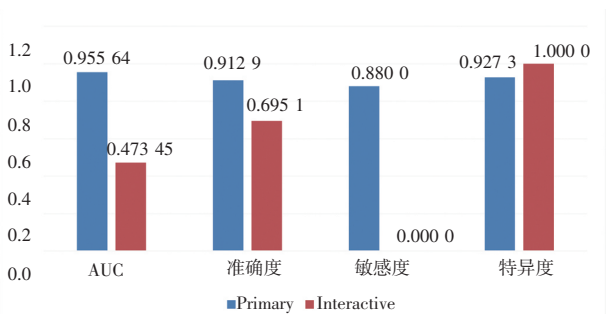
2.7 2 组特征一致性分析结果

一致性分析结果如图 5 所示。

在 Bland-Altman 图中,横轴表示 2 种方法测量每组数据提取的 256 个特征的平均值,纵轴表示 2 组数据特征提取结果的差值。图中上下 2 条红色水平虚线表示 95%一致性界限的上下限,即 1.96 倍的标准差;中间的蓝色水平实线代表差值(数据 1-数据 2)的平均值;橘黄色水平虚线表示差值平均值为 0 的位置。2 种方法测量结果的一致程度越高,代表差值平均数的线(蓝色实线)就越接近代表差值平均数为 0 的线(橘黄色虚线)。图中,有 237 个(92.58%)特征点数值在一致性界限内侧,19 个(7.42%)特征点在一致性界限外侧。



A. 2 组筛选特征对数据 1 的测试结果



B. 2 组筛选特征对数据 2 的测试结果

图 4 2 组心衰影响数据选择的特征

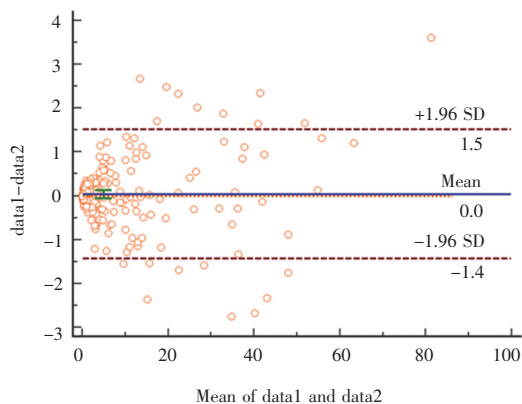
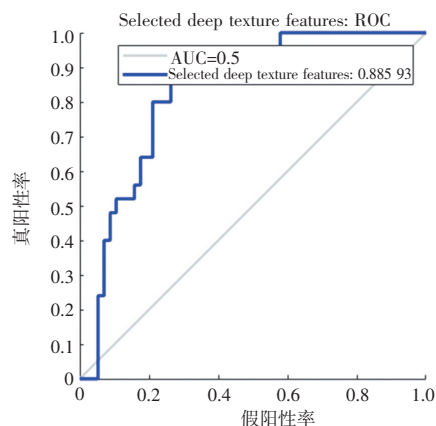


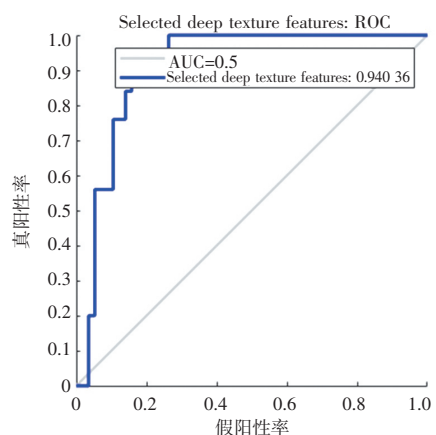
图 5 2 次特征一致性 Bland-Altman 分析特征分布图

2.8 纹理特征曲线下面积

纹理特征曲线下面积 ROC(91.31%)如图 6 所示。



A. 第一次勾画 ROI 特征



B. 第二次勾画 ROI 特征

注:CNN 模型所得平均 AUC 为 91.31%

图 6 纹理特征曲线下面积

3 讨论

特征分析近年来在 CMR 的应用辅助诊断中显示出越来越重要的价值。目前的研究表明,特征分析的价值体现在运用 Cine 序列和非增强 T1 Mapping 序列获得的模型与 LGE 诊断 HCM 成分分析有高度的一致性,由于平扫电影和 Mapping 的图像较 LGE 为无创采集方案(非增强扫描),因此有更安全更准确值得推广的定量诊断价值^[8]。另外,基于特征分析的 CNN 模型机器深度学习可以准确鉴别 HCM 中无纤维化的患者,患者将无须行 LGE 增强检查,使检查时间缩短更加安全^[15]。本研究首次发现,运用 CNN 模型支持向量基的图像分类方案计算 Cine 特征序列所得到的特征值与心衰的程度一致性较高,敏感度达 91.31%,在判断 HCM 心衰程度的定量分析中较常规心功能参数有更好的敏感性。

2组患者中除了性别分布、年龄分布、无手术治疗史外,患者伴有高血压糖尿病及反流等并发症的干扰。CNN 模型在抗并发症干扰准确判断 HCM 的发生发展程度上的诊断效能明显高于心功能参数。

HCM 患者具有心衰的风险,心衰的主要表现为心肌组织的纤维化和微循环的畸形^[16]。心肌纤维化是 HCM 患者发生心律失常和进行性心力衰竭的重要原因,MR 检查技术中心依靠 LGE 技术判断心肌细胞活性^[17],大量研究表明 LGE 与纤维化的程度有很好的相关性^[18]。目前的 LGE 心肌部分的计算,依靠后处理软件的阈值法判断,取得阈值不同,LGE 体积与质量将存在明显变化,本研究所取阈值为正常区域,3 倍标准差信号强度以上为纤维化区域,因此 LGE 的诊断效能有减弱趋势。本研究结果显示重度 HCM 的 LGE 均值明显小于轻度 HCM 的 LGE 均值,可能与阈值取法拐点值过大而降低 LGE 的敏感性有关,针对阈值取法值得进一步摸索。LGE 对于心衰程度不高也可能因为 60% 以上的 HCM 患者才会发生纤维化^[19],因此用评估纤维化的指标来评估进程有一定患者本身心肌无纤维化因素干扰。EF 是评估收缩功能的常用标准,HCM 早期因机体的代偿可以使 EF 维持在正常范围,但是若局部心肌受损较严重且已失代偿,临床会出现 EF 降低。每搏输出量 CO 和猝死的发生有关,但是和纤维化进程及肥厚的程度关系不大,在纤维化导致收缩障碍时,搏出量不足可能会引起猝死^[20]。因此,常规 MR 功能参数对于 HCM 发生发展的定量鉴别诊断效能有时不够准确。

CNN 可以在医学图像处理中获得优异的性能^[21]。本研究所使用的 CNN 模型经过大型数据集 ImageNet 训练,应用于不同医疗处理任务时,可以获得泛化能力较强的图像特征,并具有良好的可移植性^[22]。其作为特征提取器所获得的特征,由复杂的 CNN 间接产生,这种深层特征可以看作一种结构或“纹理”特征的类型。原则上,卷积网络的较浅层生成更通用和更多的功能,同时更深层的层次具有更多的语义,使用 CNN 作为特征提取器是处理相对较小数据集的常用策略。迭代特征降维筛选特征减少数据冗余和有效特征数量,运用支持向量机做分类(在小样本条件下分类准确率较高),最后使用联合优化,以减少人工标注样本主干误差影响。结果显示,EF、LGE、CO、CI 的曲线下面积分别为 51.22%、

62.53%、49.51%、48.91%,而 TA 为 91.31%,因此 TA 算法能够有效定量鉴别 HCM 轻重程度,敏感度明显高于 EF、LGE、CO、CI。

本研究采用深度纹理特征 CNN 分析算法检测电影序列判断与心衰程度相关性,使用预训练模型做特征提取更易于深层提取更多与原始任务相对应的语义特征。分析过程中使用 VGG 自然领域图像训练模型,由于浅层的神经网络泛化能力较好,处理的点线面及拐角、层数越往后越趋近于自然领域的知识,不适用于医学,因此仅使用前三层神经网络。其中采用迭代特征降维筛选特征,从而减少数据冗余和有效特征数量。过程中使用支持向量机做分类,因其在小样本条件下分类准确率较高。最后使用联合优化,以减少人工标注样本主干误差的影响。通过 CNN 纹理分析 Cine 图像,有以下几个优点:与心脏磁共振延迟强化相比,纹理分析技术利用 Cine 电影图像即可完成简单便捷的后处理,对心肌应变定量评估有良好的一致性和重复性;同时 CMR 增强所使用的钆对比剂,不仅会给患者带来一定的经济负担,而且若对此有禁忌证者,例如慢性肾病患者、对钆过敏者等,不能使用此方案进行诊断,TA 分析 Cine 则为患者节约了一定的费用及规避一定的禁忌风险;与 EF、CO、CI 相比,能够进行更精确的心衰程度判定,若应用于临床,不仅可以帮助临床及影像科医生提高诊断效率,并且在之后临床工作中可以减少对此病的漏诊、误诊,做到对本病早发现、早治疗,并对症下药。

本研究基于 CMR 电影序列深度 CNN 技术评估肥厚型心肌病左心室心肌纤维化程度的初步研究,这项初步研究有几个局限性:首先,研究对象数量有限,随访时间短,这使得很难观察到一个稳定的结果。进一步的工作应该通过大量普通 HCM 患者和更完善的放射组学新技术来验证此发现。其次,本研究为单设备数据研究,未做 CNN 模型多设备多中心 HCM 图像综合评估。尽管研究范围有限,但关于图像的研究结果有了以 Cine 作为纹理分析可用于表征心衰程度的初步指标。此外,在多变量分析中,由于样本量有限,未根据 NYHA 心脏分级 HCM 心衰程度四期分组,分析过程中可能有误差。其次,心功能参数只用到 EF、CO、CI、LGE,其他参数并没有对比,未来还要做更多参数对比以优化 CNN 模型。此外,本研究只做了左心室分析,右心室乃至

全心分析还需要进一步验证。

综上所述,CNN 留一法作为新型影像学模型可以利用传统的 Cine-CMR 图像更好地区分轻重度心衰,敏感度高于传统心功能参数。随着数据量的扩大和影像组学自动算法的纳入,更加准确的模型深度学习有很大潜力作为评估心衰程度的影像学方案。

参 考 文 献

- [1] Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(20): 1977.
- [2] Hinojar R, Zamorano JL, Gonzalez Gómez A, et al. ESC sudden-death risk model in hypertrophic cardiomyopathy; incremental value of quantitative contrast-enhanced CMR in intermediate-risk patients[J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40(10): 853–860.
- [3] American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents, Hundley WG, Bluemke DA, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance; a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents[J]. *Circulation*, 2010, 121(22): 2462–2508.
- [4] Cheng SN, Fang MJ, Cui C, et al. LGE-CMR-derived texture features reflect poor prognosis in hypertrophic cardiomyopathy patients with systolic dysfunction; preliminary results[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(11): 4615–4624.
- [5] Bogaert J, Olivetto I. MR imaging in hypertrophic cardiomyopathy: from magnet to bedside[J]. *Radiology*, 2014, 273(2): 329–348.
- [6] Tourassi GD. Journey toward computer-aided diagnosis; role of image texture analysis[J]. *Radiology*, 1999, 213(2): 317–320.
- [7] Amano Y, Yanagisawa F, Omori Y, et al. Detection of myocardial tissue alterations in hypertrophic cardiomyopathy using texture analysis of T2-weighted short inversion time inversion recovery magnetic resonance imaging[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2020, 44(3): 341–345.
- [8] Zhang Q, Burrage MK, Lukaschuk E, et al. Toward replacing late gadolinium enhancement with artificial intelligence virtual native enhancement for gadolinium-free cardiovascular magnetic resonance tissue characterization in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2021, 144(8): 589–599.
- [9] Kim JH, Ko ES, Lim Y, et al. Breast cancer heterogeneity: MR imaging texture analysis and survival outcomes[J]. *Radiology*, 2017, 282(3): 665–675.
- [10] Kickingeder P, Burth S, Wick A, et al. Radiomic profiling of glioblastoma: identifying an imaging predictor of patient survival with improved performance over established clinical and radiologic risk models[J]. *Radiology*, 2016, 280(3): 880–889.
- [11] Yoon SH, Park CM, Park SJ, et al. Tumor heterogeneity in lung cancer: assessment with dynamic contrast-enhanced MR imaging[J]. *Radiology*, 2016, 280(3): 940–948.
- [12] Ng F, Ganeshan B, Kozarski R, et al. Assessment of primary colorectal cancer heterogeneity by using whole-tumor texture analysis: contrast-enhanced CT texture as a biomarker of 5-year survival[J]. *Radiology*, 2013, 266(1): 177–184.
- [13] Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(9): 1687–1713.
- [14] Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(25): e212–e260.
- [15] Mancio J, Pashakhanloo F, El-Rewaidy H, et al. Machine learning phenotyping of scarred myocardium from cine in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2022, 23(4): 532–542.
- [16] Raphael CE, Mitchell F, Kanaganayagam GS, et al. Cardiovascular magnetic resonance predictors of heart failure in hypertrophic cardiomyopathy: the role of myocardial replacement fibrosis and the microcirculation[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2021, 23: 26.
- [17] Varga-Szemes A, van der Geest RJ, Spottiswoode BS, et al. Myocardial late gadolinium enhancement; accuracy of T1 mapping-based synthetic inversion-recovery imaging[J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 374–382.
- [18] Moravsky G, Ofek E, Rakowski H, et al. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: accurate reflection of histopathological findings by CMR[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(5): 587–596.
- [19] Rubinshtein R, Glockner JF, Ommen SR, et al. Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3(1): 51–58.
- [20] Mangold S, Kramer U, Franzen E, et al. Detection of cardiovascular disease in elite athletes using cardiac magnetic resonance imaging[J]. *Rofo*, 2013, 185(12): 1167–1174.
- [21] Tajbakhsh N, Shin JY, Gurudu SR, et al. Convolutional neural networks for medical image analysis: full training or fine tuning? [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2016, 35(5): 1299–1312.
- [22] Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, et al. A survey on deep learning in medical image analysis[J]. *Med Image Anal*, 2017, 42: 60–88.

(责任编辑:冉明会)