

影像组学在神经系统疾病中的应用研究

黄梦倩¹, 张瑞恒², 刘楚浩³, 杨守博⁴

(1.首都医科大学附属复兴医院 2015 级五年制临床医学, 北京 100038;

2.首都医科大学附属北京同仁医院, 北京 100730;

3.南华大学应用解剖与生殖研究所, 湖南 衡阳 421001;

4.首都医科大学附属北京天坛医院神经外科神经肿瘤综合病区, 北京 100050)

摘要:医学影像学在疾病诊断、分期或分级、治疗以及预后判断中都有着不可或缺的地位。影像组学(radiomics)是一种高通量数据分析方法,从影像中获取标准的、量化的数据并以之建立模型,具备准确性、客观性以及可重复性,可结合多种成像方式,为医学影像学在临床实践中提供帮助。这种非侵入性的检查在神经系统疾病的诊治中应用广泛,因此,本文主要综述影像组学在神经系统疾病中应用的最新研究进展。

关键词:影像组学;脑胶质瘤;阿尔兹海默病;动脉粥样硬化

中图分类号:R739.41

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.16.015

文章编号:1006-1959(2019)16-0047-04

Application of Radiomics in Nervous System Diseases

HUANG Meng-qian¹, ZHANG Rui-heng², LIU Chu-hao³, YANG Shou-bo⁴

(1.Five-year Clinical Medicine, 2015 Grade, Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China;

2.Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China;

3.Institute of Applied Anatomy and Reproduction, Nanhua University, Hengyang 421001, Hunan, China;

4.Department of Neurosurgery and Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Abstract: Radiomics has an indispensable role in disease diagnosis, staging or grading, treatment and prognosis. Radiomics is a high-throughput data analysis method that acquires standard and quantified data from images and models them with accuracy, objectivity, and repeatability. It can be combined with multiple imaging methods. Helping medical imaging in clinical practice. This non-invasive examination is widely used in the diagnosis and treatment of neurological diseases. Therefore, this paper mainly reviews the latest research progress in the application of radiomics in neurological diseases.

Key words: Radiomics; Glioma; Alzheimer's disease; Atherosclerosis

影像组学是一种非侵入性的图像分析方法,以医学影像学为基础,基于机器学习或统计学方法,筛选出可量化、可再现的分析指标并构建模型,为临床医师提供详实而准确的信息以辅助临床决策^[1]。2012 年,荷兰学者 Lambin P 等^[1]由放射基因组学(radio-genomics)启发,衍生提出影像组学(radiomics)的概念,并将之定义为“采用高通量技术从放射图像中提取成像特征,创建可利用的数据库。”神经病学在十九世纪才真正诞生并进入发展期,目前人们对于神经系统疾病的了解尚有限,也缺乏相关的检查手段,多数疾病的最初认识都源于解剖以及活检^[2-5]。随着影像学的发展以及医工结合的大势所趋,以影像组学为基础的非侵入性的诊疗模式成为神经科研究者所关注的重点之一^[6]。本文将简介影像组学的工作流程,并综述影像组学在神经系统疾病的临床应用新进展。

1 影像组学工作流程

有别于传统影像学,影像组学是整合 CT、MRI、PET 和超声等各种影像学手段,联系多学科知识和技术的产物^[7]。其主要流程包括获取图像、分割图像、提取特征和筛选、建模和分析等^[8]。需要注意的

是,影像组学的工作建立在大数据分析的基础上,图像采集设备、参数等会对影像组学提取的特征产生影响,故需使用标准化成像方案来消除不必要的混杂因素^[9]。

获取大量标准化医学影像数据后,图像分割即对目标组织进行分割的准确性也将影响影像组学的分析结果。操作者可借助手动、半自动和全自动图像分割软件^[10],不同方式的准确性亦有所差异,导致放射性特征的评估引入中会存在偏差^[9]。研究表明,基于 3DSlicer 的半自动分割方法的可重复性优于手动分割的可重复性^[11,12]。但这并非唯一解决方式,实践中应根据不同的病灶特点选择合适的分割方式。

特征提取和筛选是借助计算机视觉将图像转化为量化的数据并在此基础上分类分析。常用影像组学特征有形态学特征,一阶、二阶及高阶统计输出等^[13]。特征的筛选可能导致最终结果的偏差或者过度拟合,从而影响分析结果的敏感性和特异性。

建模和分析是工作的最后一步,通过统计方法、机器学习和人工智能等途径,结合临床数据,可辅助临床诊断、鉴别诊断、治疗决策和预后观察,预测和评估所提问题^[9]。

2 影像组学在神经系统疾病中的应用

2.1 脑胶质瘤 脑胶质瘤源自神经胶质细胞,是脑和

作者简介:黄梦倩(1997.11-),女,湖南衡阳人,本科

通讯作者:杨守博(1989.1-),男,河南濮阳人,博士,住院医师,主要从事颅内肿瘤的药物化疗研究

脊髓中最常见的原发性肿瘤^[14],其年发病率约为 6/10000^[15]。临床工作中其评级等向来需要严格的病理学检查,但由于胶质瘤在病理特征上的异质性,组织活检常常致误诊和错误分期^[16],通常需要借助 MRI 协助诊断。因此 MRI 作为基础无侵入性的影像组学技术在胶质瘤的临床应用是当期的研究热点^[17]。肿瘤影像反映了包括基因表达、瘤细胞增生和血管形成等在内的肿瘤的形态学和微小尺度的生物学动态变化,对不同表现特征的脑肿瘤形成了具有应用价值的不同组学标签^[18]。通过从脑肿瘤的放射图像中提取定量信息,神经肿瘤的影像组学为早期脑肿瘤的检测、检测及诊断提供了工具,并使检测神经肿瘤的生物行为成为可能。

影像组学在胶质瘤诊断分级、指导治疗、判断预后方面有着重要意义。头颅 CT 是脑组织肿瘤主要诊断方式之一,研究表明肿瘤内微循环和血脑屏障的改变可以通过肿瘤区的 CT 灌注参数值体现,并可用以辅助鉴别良恶性肿瘤^[19]。MRI 是脑组织肿瘤诊断的首选方式,在软组织成像方面具有一定的优势,能准确显示肿瘤的位置、性质等。目前,临床常以人工判别影像辅助诊断。影像组学在术前预测胶质瘤病理类型上有重要临床价值^[20]。研究表明,术前 MRI 提取 FLAIR、T₁、T₁ 加强像、T₂ 像,量化胶质瘤的性质学特征建立模型,将病理结果作为金标准,影像组学区分高、低级别胶质瘤的准确性可达到 0.90,特异性达 0.89 (AUC=0.89)^[21]。杨志炜等^[22]利用 BRATS2017 公开数据集进行分析测算,结果显示脑胶质瘤的自动分级可通过在影像组学方法基础上选择合适的特征组合实现。魏炜等^[23]研究表明,影像组学方法术前可无创预测胶质母细胞瘤患者 O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) 启动子甲基化状态。MGMT 基因启动子甲基化状态的判断可作为诊疗和预后评估的依据,并能预测替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 的疗效,对于 TMZ 不敏感的患者,规避了过度治疗的风险以及化疗可能引起的毒副作用^[24]。亦有文献报道影像组学可预测异柠檬酸脱氢酶 1 (IDH1) 的状态 (准确性 0.80, 敏感性 0.83, 特异性 0.74),而异柠檬酸脱氢酶 1 (IDH1) 的状态与胶质瘤的发生、治疗和预后高度相关^[24]。Bae S 等^[25]进行的回顾性分析得出结论:影像组学 MRI 表型与临床特征和遗传图谱结合能够改善胶质母细胞瘤患者的生存预测^[26]。不仅如此,最新研究强调了将影像组学整合到包括关键遗传分子和临床特征的多层决策框架中,可改善疾病分层的准确性并有可能促进胶质母细胞瘤患者的个性化治疗^[26]。

影像组学亦可在随访监测中有较大实用性。孙

颖志等^[27]回顾分析 77 例标准化治疗的病例,建立了基于 T₁ 加权增强成像特征的机器学习模型,以鉴别胶质母细胞瘤标准化治疗进展的真假性的研究,发掘了影像组学临床应用于胶质母细胞瘤标准化治疗后鉴别是否发生真性进展的可能性,有助于标准化治疗后临床医生了解患者病情变化,尽早制定适当的治疗方案。

2.2 阿尔兹海默病 阿尔兹海默病 (alzheimer disease, AD) 是一种发病进程缓慢但不可逆的持续性神经功能障碍,目前无法治愈^[28]。随着人口老龄化的加剧,估计全球约有 3400 万 AD 患者^[29],老年人群 AD 患病率为 4.9%^[30]。随着 AD 患者迅速增长,AD 早期诊断以便干预延缓病程成为急需解决的问题。

胼胝体是人脑中最大的白质,连接双侧大脑半球,研究表明其萎缩可能与 AD 患者的认知障碍程度有一定关联^[31]。一项应用影像组学技术研究胼胝体纹理特征的病例对照研究表明,胼胝体纹理特征改变可作为诊断 AD 的生物标志 (AUC 0.72, 敏感性 0.79, 特异性 0.50)^[32]。同时,影像组学与遗传组学等多学科联合在该方面的应用亦有报道。Ramirez LM 等^[33]在小样本中发现 AD 风险等位基因状态与皮质和海马萎缩有一定关系;Kim D 等^[34]发现部分 AD 相关基因变异与内嗅皮质厚度相关,这些特性也能在影像组学中有所体现——识别基因组遗传变异和脑表型的关系之后,通过拟合高通量影像组学数据,可建立有一定预测效能的模型。因此,结合遗传组学数据和医学影像数据,有效筛选分析,可能会给 AD 的诊疗带来新的思路。另外,影像组学在 AD 的早期干预上,也有着一定的应用前景^[35]。

2.3 脑动脉粥样硬化 脑缺血性卒中是目前导致死亡的最重要的神经系统疾病,其在中国的发病率不仅高于全世界大多数国家,且上升趋势仍在持续^[36]。脑动脉粥样硬化是脑缺血性卒中最重要病因之一,早期诊断脑动脉粥样硬化对脑卒中中的一级预防有重要临床意义。目前,经颅多普勒超声、MRA、CT 血管造影 (CTA),高分辨率 MRI 和常规脑血管造影是脑动脉粥样硬化主要的辅助检查手段^[37],颈动脉超声也可以间接反映颅内血管动脉粥样硬化的程度^[38],以上影像学检查除造影外均为非侵入性方法。证明影像学在脑动脉粥样硬化的诊断、分期、疗效评估及预后判断中有着重要的作用。但任何检查都受检查人员水平等各种因素的影响,对造影结果产生一定影响。

何建风等^[39]对 141 例患者 174 个组学特征的研究表明,影像组学的特征差异较常规高分辨率 MRI 更能反映颅内前后循环动脉粥样硬化的危险因素,证实了影像组学在脑血管疾病诊治中的价值,其对

探索脑血管疾病的危险因素的特征提供了新思路,为提升脑血管疾病无创性检查的准确度提供了新的可能。

3 影像组学诊断技术的局限性与展望

3.1 影像组学诊断技术局限性 影像学检查对于神经系统疾病(包括脑胶质瘤、脑卒中等)意义重大,通过影像学检查,临床医师可无创性的了解患者病变的解剖部位甚至基本性质。但是对于病情进展、预后判断等,影像学的作用尚且有限。多学科交叉的影像组学对于图像特征的提取往往有赖于原图像以及研究人员采取的分析方法。图像分辨率、视野、切片厚度、图像采集使用的机器都可能造成提取的数据产生偏差,要真正实现大数据应达到的精准性,必须充分考虑这些因素造成的影响。虽然有关影像组学的研究较多,但缺乏前瞻性研究,且部分研究数据不完整,样本量小,随访结果不准确;就影像组学选择的统计方法或模型建立而言,目前也尚无统一的标准,未明确使用的最佳方式,缺乏统一规范,也为影像组学真正的应用增添了困难^[40,41]。此外,影像组学的发展需要兼具医疗和大数据背景的人才,当期我国此类人才缺乏,导致相关研究进展较慢,同时也缺乏客观的验证,为影像组学的实际应用增添了阻碍。

3.2 展望 神经系统是人体最精密的系统之一,也是最难以理解的系统之一。影像学的出现,尤其 MRI 的出现让无创检查成为大势所趋。在医工结合高速发展的背景下,影像组学在神经系统疾病诊疗中开始发挥作用,它可以减少开颅以及活检的风险和成本,结合多种影像资料得出较准确的答案。结合其他学科如遗传组学后,又能丰富疾病的信息量,使研究者对疾病的了解更为深入。影像组学并非完全传统的人力读片,它通过数据判别纹理等都指向了更加标准化、客观化的结果,大数据的优势在于足够的样本量可以使误差无限减小。如此一来,标准化的数据减少了医务人员的工作量,增加了准确性。患者可通过影像组学而获得个体化的诊疗方案,精准医疗成为可能。

神经系统疾病的辅助方法中,影像组学的应用起步较晚,但优势颇多,也是不少研究人员所投身的热门方向,近几年相关成果也不断涌现。随着影像组学技术的进一步提升,医工结合趋势的推进,未来影像组学必将大有可为。

参考文献:

[1] 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.
[2] Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the

challenges [J]. *Magnetic Resonance Imaging*, 2012, 30 (9): 1234-1248.

[3] 夏凡, 胡盼盼, 王佳舟, 等. 影像组学应用于肝脏特征分析及其预测治疗反应的初步研究 [J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(6): 521-526.

[4] 吴亚平, 伍卫国, 林子松, 等. 影像组学的兴起及其应用 [J]. *医药论坛杂志*, 2017, 38(10): 173-177.

[5] Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach [J]. *Nat Commun*, 2014(5): 4006.

[6] Glasser MF, Smith SM, Marcus DS, et al. The Human Connectome Project's neuroimaging approach [J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(9): 1175-1187.

[7] Zhou M, Scott J. Radiomics in Brain Tumor: Image Assessment, Quantitative Feature Descriptors, and Machine - Learning Approaches [J]. *Ajnr Am J Neuroradiol*, 2018, 39(2): 208-216.

[8] 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.

[9] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data [J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 563-577.

[10] Polan DF, Brady SL, Kaufman RA. Tissue segmentation of computed tomography images using a Random Forest algorithm: a feasibility study [J]. *Phys Med Biol*, 2016, 61 (17): 6553-6569.

[11] Parmar C, Rios Velazquez E, Leijenaar R, et al. Robust Radiomics feature quantification using semiautomatic volumetric segmentation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102107.

[12] Mackin D, Fave X, Zhang L, et al. Measuring Computed Tomography Scanner Variability of Radiomics Features [J]. *Investigative Radiology*, 2015, 50(11): 757-765.

[13] Incoronato M, Aiello M, Infante T, et al. Radiogenomic Analysis of Oncological Data: A Technical Survey [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): E805.

[14] Chen R, Smith - Cohn M, Cohen AL, et al. Glioma Subclassifications and Their Clinical Significance [J]. *Neurotherapeutics*, 2017, 14(2): 284-297.

[15] Lenting K, Verhaak R, Ter Laan M, et al. Glioma: experimental models and reality [J]. *Acta neuropathologica*, 2017, 133 (2): 263-282.

[16] McCullough BJ, Ader V, Aguedan B, et al. Preoperative relative cerebral blood volume analysis in gliomas predicts survival and mitigates risk of biopsy sampling error [J]. *J Neurooncol*, 2018, 136(1): 181-188.

[17] Aquino D, Gioppo A. MRI in Glioma Immunotherapy: Evidence, Pitfalls, and Perspectives [J]. *J Immunol Res*, 2017 (2017): 5813951.

[18] Gatenby RA, Grove O, Gillies RJ. Quantitative imaging in cancer evolution and ecology [J]. *Radiology*, 2013, 269(1): 8-15.

[19] Yeung TP, Bauman G, Yartsev S, et al. Dynamic perfusion CT in brain tumors [J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(12): 2386-2392.

- [20] Qin J-B, Liu Z, Zhang H, et al. Grading of Gliomas by Using Radiomic Features on Multiple Magnetic Resonance Imaging (MRI) Sequences[J]. *Med Sci Monit*, 2017(23):2168-2178.
- [21] Hwan -Ho C, Hyunjin P. Classification of low -grade and high -grade glioma using multi -modal image radiomics features [J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2017(2017):3081-3084.
- [22] 杨志伟, 郭天, 谢海滨, 等. 影像组学在脑胶质瘤分级中的应用研究[J]. *磁共振成像*, 2018, 9(6):439-445.
- [23] 魏伟, 崔洛, 解立志, 等. 基于 MRI 影像组学预测胶质母细胞瘤 MGMT 基因启动子甲基化状态的应用[J]. *影像诊断与介入放射学*, 2018, 27(3):179-184.
- [24] Yu J, Shi Z, Lian Y, et al. Noninvasive IDH1 mutation estimation based on a quantitative radiomics approach for grade II glioma[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(8):3509-3522.
- [25] Bae S, Choi YS, Ahn SS, et al. Radiomic MRI Phenotyping of Glioblastoma: Improving Survival Prediction [J]. *Radiology*, 2018, 289(3):180200.
- [26] Kickingereder P, Neuberger U, Bonekamp D, et al. Radiomic subtyping improves disease stratification beyond key molecular, clinical, and standard imaging characteristics in patients with glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(6):848-857.
- [27] 孙颖志, 颜林枫, 韩宇, 等. 利用机器学习鉴别胶质母细胞瘤标准化治疗后真假性进展的研究[J]. *神经解剖学杂志*, 2019, 35(2):163-170.
- [28] Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2016, 388(10043):505-517.
- [29] Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence [J]. *The Lancet Neurology*, 2011, 10(9): 819-828.
- [30] 张宏博, 徐勇, 陈彬, 等. 阿尔茨海默病患患病率的 Meta 分析[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(9):2157-2162.
- [31] Zhu M, Wang X, Gao W, et al. Corpus callosum atrophy and cognitive decline in early Alzheimer's disease: longitudinal MRI study[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2014, 37(3-4):214-222.
- [32] Feng Q, Chen Y, Liao Z, et al. Corpus Callosum Radiomics - Based Classification Model in Alzheimer's Disease: A Case - Control Study[J]. *Frontiers in neurology*, 2018(9):618.
- [33] Ramirez LM, Goukasian N, Porat S, et al. Common variants in ABCA7 and MS4A6A are associated with cortical and hippocampal atrophy[J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 39(5):82-89.
- [34] Kim D, Basile AO, Bang L, et al. Knowledge - driven binning approach for rare variant association analysis: application to neuroimaging biomarkers in Alzheimer's disease [J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2017, 17(1):61.
- [35] Khondoker M, Newhouse S, Westman E, et al. Linking Genetics of Brain Changes to Alzheimer's Disease: Sparse Whole Genome Association Scan of Regional MRI Volumes in the ADNI and AddNeuroMed Cohorts[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 45(3):851-864.
- [36] Pandian JD, Gall SL, Kate MP, et al. Prevention of stroke: a global perspective[J]. *Lancet*, 2018, 392(10154):1269-1278.
- [37] Holmstedt CA, Turan TN, Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment[J]. *The Lancet Neurology*, 2013, 12(11):1106-1114.
- [38] Nezu T, Hosomi N, Aoki S, et al. Carotid Intima - Media Thickness for Atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(1):18-31.
- [39] 何建凤, 刘磊, 吕晋浩, 等. 颅内前后循环动脉粥样硬化斑块的影像组学特征: 多中心前瞻性研究[J]. *协和医学杂志*, 2019, 10(1):53-58.
- [40] Scrivener M, De Jong E, Van Timmeren J, et al. Radiomics applied to lung cancer: A review [J]. *Translational Cancer Research*, 2016, 5(4):398-409.
- [41] Sala E, Mema E, Himoto Y, et al. Unravelling tumour heterogeneity using next - generation imaging: radiomics, radiogenomics, and habitat imaging[J]. *Clin Radiol*, 2017, 72(1):3-10.

收稿日期: 2019-5-20; 修回日期: 2019-5-30

编辑/成森