

影像组学在心血管疾病核医学诊断中的研究现状

王俊鹏¹ 樊鑫² 余飞²

¹安徽理工大学医学院,安徽省淮南市 232001; ²同济大学附属第十人民医院核医学科,上海 200072

通信作者:余飞, Email: yufei021@sina.com

【摘要】 影像组学已成为影像诊断的重要手段。心血管疾病严重威胁人类生命,核医学在其诊断中发挥了独有的优势。在此类疾病诊断中,核医学与影像组学结合的相关研究已取得一定的成果,2种技术的优势组合有巨大的应用前景,但其研究与实施也存在一些挑战。该文从影像组学基本原理、核医学诊断心血管疾病的优势与临床应用、影像组学与核医学结合诊断心血管疾病的现状、挑战与前景等方面进行综述,以期为进一步的研究提供一些有益的思考。

【关键词】 心血管疾病;影像组学;核医学;发展趋势

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC0104303)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200311-00099

Research status of radiomics in cardiovascular diseases diagnosis using nuclear medicine

Wang Junpeng¹, Fan Xin², Yu Fei²

¹Medical College, Anhui University of Science and Technology, Huainan 232001, China; ²Department of Nuclear Medicine, Tenth People's Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200072, China

Corresponding author: Yu Fei, Email: yufei021@sina.com

【Abstract】 Radiomics has become an important means of medical imaging diagnosis. Cardiovascular diseases seriously threaten human life, and nuclear medicine has shown its unique advantages in the diagnosis of cardiovascular diseases. In this field, relevant studies on the combination of nuclear medicine and radiomics have achieved some results. The combination of two technologies has great application prospects, but there are also some challenges. This paper reviews the basic principles of radiomics, the advantages and clinical applications of nuclear medicine in the diagnosis of cardiovascular diseases, the current research status, challenges and foreground of radiomics combined with nuclear medicine in the diagnosis of cardiovascular diseases, in order to provide some useful thoughts for further research.

【Key words】 Cardiovascular diseases; Radiomics; Nuclear medicine; Trends

Fund program: National Key Research and Development Program (2016YFC0104303)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200311-00099

2012年,Lambin等^[1]首次提出“影像组学(radiomics)”概念,这标志着人工智能(artificial intelligence, AI)技术开始在影像诊断中扮演重要角色。影像组学的中心思想是影像资料不应仅被当作图像,其中还包含更多可供发掘的用于诊断的信息^[2]。我国心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的新发病例数不断上升,CVD患病率及死亡率持续升高,给患者、家属带来沉重的负担^[3-4]。核医学诊断CVD有其独特的优势,影像组学已被证实可有效提高疾病检出率和诊断准确性,两者相结合将产生巨大的应用价值与社会价值。但目前影像组学在CVD核医学诊断方面的研究还较少,远不及肿瘤诊疗。

本文从影像组学简介入手,阐述影像组学与核医学结合应用于CVD诊断的研究现状、挑战与前景。除第一部分外,本文对AI、机器学习(machine learning)和深度学习(deep learning, DL)不作区分,都视为影像组学使用的手段,三者的含义一致。

一、影像组学基本原理及研究方法

1.基本原理。用大批量(或称高通量)病灶特征数据训

练AI模型,使其在受控状态下提取相关有用的信息,进而能够在后续应用中准确识别疾病,并为影像医师提供更详细的诊断依据。这种技术可显著提高诊断准确程度,并大大减少影像医师工作量,还能发现许多肉眼不能发现的特征,有利于疾病早期诊断。

2.一般流程。与其他疾病基本相同,主要步骤有:图像获取;病灶感兴趣区(region of interest, ROI)的分割;提取ROI特征并量化;AI模型分析特征数据;验证AI模型分析正确性。(1)图像获取及ROI分割。目前核医学中最常使用的图像采集设备为SPECT和PET仪。ROI分割多人工进行或在计算机辅助下半自动进行,以后者为主。

(2)特征提取。使用的软件平台种类较多,如Python、MATLAB、R语言等。主要从图像提取以下特征^[5-6]:①形态特征,即病灶体积、表面积、大小等几何特征;②一阶统计特征,即基于直方图的特征,描述每个体素值的分布,但不涉及其空间排布,主要的指标如最大和最小值、均值、对称性或不对称性、均匀性等;③二阶统计特征,即纹理特征,通过计算相邻体素之间的统计相互关系而获得,常用空间灰度共生矩

阵(gray level co-occurrence matrix, GLCM)、灰度游程步长矩阵(gray level run length matrix, GLRLM)等反映空间排列的体素强度,提示病变异质性;④高阶统计特征,即经数学变换后通过统计学方法获得的特征,常使用邻域灰度差值矩阵(neighborhood gray-tone difference matrix, NGTDM)和灰度区域大小矩阵(gray-level size zone matrix, GLSZM)等计算,有识别重复或非重复模式、抑制噪声、突出细节等功能。

(3)分析模型。分析使用的 AI 模型,主要有以下几类^[7]:①有监督机器学习,包括回归、分类、目标检测和分割、支持向量机(support vector machines, SVM)、随机森林(random forests);②无监督机器学习,包括聚类分析、异常检测。另有一类 DL,作为机器学习模型中的一个下级方法,包括卷积神经网络、自动编码器、递归神经网络。

(4)评价方法。评价 AI 模型诊断效率多使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线或 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)进行判断,通常比较影像组学诊断效能与经验和(或)病理诊断效能间的差异。

二、核医学诊断 CVD 的优势、基本临床应用

核医学诊断 CVD 有独特的优势,其利用放射性药物示踪技术,直接显示心肌血流灌注及心肌代谢,直观提示心肌缺血情况。CT 血管成像、数字减影血管造影等手段往往致力于找出致病血管,并不能明确心肌是否损伤及损伤后的存活状况。MRI 虽然在一定程度上能获得心肌灌注情况,但因检查时间过长、心脏起搏器及动脉夹等金属植入物是检查禁忌、不能用于患有幽闭恐惧症者等固有的缺点,限制了其在 CVD 诊断中的应用^[8]。

现广泛应用于临床的 CVD 核医学检查主要包括心肌显像及心脏功能测定^[9],对冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)患者进行危险分层、诊断可疑冠心病、对冠状动脉性疾病心肌缺血治疗效果进行评价、对围手术期心脏事件的风险进行评估、探测存活心肌等^[10]。国外还将核医学方法应用于无诊断性心电图及无典型症状的情况下对急诊胸痛患者进行病因鉴别^[11],以确定是否进行处置,达到提高效率、节约医疗资源的目的。

三、影像组学与核医学结合应用于 CVD 诊断的研究现状

随着新探测器技术、新图像重建和数据处理算法、新图像补偿方法以及多模态成像的应用,核医学图像质量有了很大改善^[12],使特征提取和识别更为有效,为影像组学与核医学的结合提供了基础。

影像组学及核医学结合应用于 CVD 临床诊断的相关研究已取得一些成果。Betancur 等^[13]进行了一项多中心研究,比较结合原始和定量灌注极坐标靶心图的 DL 模型与总灌注不足对阻塞性冠心病的预测能力,结果表明与总灌注不足相比,DL 能改善对阻塞性冠心病的总体预测能力;在上述研究的基础上,通过 DL 模型自动组合半立位和仰卧位的心肌灌注显像图像,获得了更好的阻塞性冠心病的预测能力^[14]。Manabe 等^[15]研究了纹理分析是否对心脏结节病有诊断价值,结果显示纹理分析具有较高的可重复性,一些纹理特征对心脏结节病的诊断价值高于单纯使用最大标准摄取值的价值。Shibutani 等^[16]在 SPECT 检查中使用人工神经网络(artificial neural network, ANN)识别、检测心肌灌注异常区

域,并对结果的准确性进行评估,结果表明基于 ANN 的诊断与“金标准”的一致性较高,诊断符合率高于核医学医师的判断。Kafouris 等^[17]应用¹⁸F-脱氧葡萄糖(flurodeoxyglucose, FDG)PET/CT 研究颈动脉纹理分析的可行性及纹理特征作为斑块易损性预测指标的价值,结果显示纹理分析可应用于¹⁸F-FDG PET 颈动脉显像,并为斑块特征提供有价值的信息。

也有学者进行了将影像组学与核医学结合用于对 CVD 预后及风险事件评估的相关研究。Arsanjani 等^[18]整合了临床数据与经机器学习从 SPECT 心肌灌注显像图像中获得的定量特征,结果表明机器学习可以有效地预测可疑冠状动脉疾病患者的早期血运重建,比凭借经验诊断的医师预测更好,且比使用独立的灌注指标进行评价效果更好。Betancur 等^[19]评估了使用机器学习算法结合所有相关变量预测主要心脏不良事件(major adverse cardiac events, MACE)的益处,并比较了使用组合数据的机器学习预测与影像医师基于观察图像和临床经验做出诊断的效率和准确程度,结果显示结合临床和影像数据的机器学习模型具有能进行 3 年 MACE 风险的高准确性预测能力,优于现有的医师主观诊断。

在影像组学与核医学结合应用于 CVD 临床诊断的方法优化方面,也有学者进行了探索。如 Betancur 等^[20]开发了一种使用 SVM 自动进行二尖瓣的瓣平面放置的机器学习方法,提高了自动判断的准确程度,可减少人工干预、减少医师主观意识对诊断结果的影响,提升诊断效率。

四、影像组学应用于 CVD 核医学诊断的挑战与前景

影像组学应用于 CVD 核医学诊断仍面临诸多挑战。(1)影像组学要求研究人员不但要掌握相关诊疗技术,还要有足够的技能来建立模型^[7],即“医工结合”,但目前同时精通医学、工学相关知识的研究人员并不多,不利于研究顺利开展。(2)AI 技术正以惊人的速度进步,现下最先进的体系结构可能不久就会过时^[7],影像组学实际部署于临床应用的复杂度进一步加大。(3)学者们研究中使用的模型不同、图像采集设备的差异、各种显像剂获得的信息不对等,使研究结论推广受限。(4)显像剂的发展缓慢,传统显像剂应用于新设备下心脏显像的缺陷正逐渐显现^[21]。诸如以上挑战都是制约相关研究进一步深入和限制临床应用的重要因素。可喜的是,相关研究正在开展,一些适用于 CVD 诊断的新型显像剂,如^{99m}Tc^m-3SPboroxime、4-氯-2-叔丁基-5-(2-((1-(2-(2-氟-¹⁸F-乙氧基)乙氧基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)苯基甲氧基)-3(2H)-吡嗪酮{4-chloro-2-tert-butyl-5-(2-((1-(2-(¹⁸F-fluoroethoxy) ethoxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methyl) phenylmethoxy)-3(2H)-pyridazinone, ¹⁸F-MyoZone}等正在被研究^[22-23],相信其他困难与挑战也将被一一攻克。

传统影像学诊断结果高度依赖医师的经验,且因大量“同病异影、异病同影”现象存在,使诊断结果相对主观。使用影像组学后,因同一 AI 模型对疾病判别的方法统一、标准固定,使诊断一致性提高,且能发现肉眼不能发现的特征,进一步提高诊断准确程度。此外,影像组学借助计算机技术可实现快速、精确地诊断疾病,使影像诊断医师能够高效工作,也有益于患者。国外学者认为,影像组学和 DL 未来会为临床决策提供一个统一的框架,且可能彻底改变精准医学^[24]。

核医学借助技术发展获得了较好的图像质量,满足了应

用影像组学的先决条件。影像组学技术已在 CT、MRI 等影像检查中广泛应用,一些较成熟的手段和方法可在核医学中应用和借鉴。核医学医师从核医学检查中获得越来越多的数据,如何从海量数据中做出最精确的判断,AI 的应用至关重要^[25],而影像组学就提供了这种途径。

随着 AI 及核医学技术的发展,相关研究的不断深入,影像组学与核医学结合的程度会不断加深,不但为 CVD 诊断速度和准确程度提供保障,也会提升核医学手段在 CVD 检测中的临床价值。影像组学与心脏病学相结合尚有很大的空间等待进一步挖掘。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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. DOI:10.1016/j.ejca.2011.11.036.
- [2] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 563-577. DOI:10.1148/radiol.2015151169.
- [3] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J].*中国循环杂志*, 2019, 34(3): 209-220. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001.
Hu SS, Gao RL, Liu LS, et al. Summary of the 2018 report on cardiovascular diseases in China[J]. *Chin Circul J*, 2019, 34(3): 209-220. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001.
- [4] 中国心血管病风险评估和管理指南编写联合委员会.中国心血管病风险评估和管理指南[J].*中国循环杂志*, 2019, 34(1): 4-28. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2019.01.002.
The Joint Task Force for Guideline on the Assessment and Management of Cardiovascular Risk in China. Guideline on the assessment and management of cardiovascular risk in China[J]. *Chin Circul J*, 2019, 34(1): 4-28. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2019.01.002.
- [5] 隋赫,莫展豪,孙旭,等.影像组学的图像分析及模型构建[J].*中国医疗设备*, 2019, 34(4): 25-28, 37. DOI:10.3969/j.issn.1674-1633.2019.04.007.
Sui H, Mo ZH, Sun X, et al. Image analysis and model building of radiomics[J]. *Chin Med Dev*, 2019, 34(4): 25-28, 37. DOI:10.3969/j.issn.1674-1633.2019.04.007.
- [6] 谢凯,孙鸿飞,林涛,等.影像组学中特征提取研究进展[J].*中国医学影像技术*, 2017, 33(12): 1792-1796. DOI:10.13929/j.1003-3289.201707022.
Xie K, Sun HF, Lin T, et al. Research progresses in feature extraction of radiomics[J]. *Chin J Med Imaging Technol*, 2017, 33(12): 1792-1796. DOI:10.13929/j.1003-3289.201707022.
- [7] Benjamins JW, Hendriks T, Knutti J, et al. A primer in artificial intelligence in cardiovascular medicine[J]. *Neth Heart J*, 2019, 27(9): 392-402. DOI:10.1007/s12471-019-1286-6.
- [8] 李坤成.中华临床医学影像学心血管分册[M].北京:北京大学医学出版社, 2016: 19.
Li KC. Chinese clinical medical imaging: cardiovascular[M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2016: 19.
- [9] 刘刚.实用临床核医学手册[M].武汉:华中科技大学出版社, 2015: 10-26.
Liu G. Practical clinical nuclear medicine manual[M]. Wuhan: Huazhong University of Science & Technology Press, 2015: 10-26.
- [10] 张永学.核医学[M].2版.北京:人民卫生出版社, 2014: 216-237.
Zhang YX. Nuclear medicine[M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014: 216-237.
- [11] Taban Sadeghi M, Mahmoudian B, Ghaffari S, et al. Value of early rest myocardial perfusion imaging with SPECT in patients with chest pain and non-diagnostic ECG in emergency department[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019, 35(5): 965-971. DOI:10.1007/s10554-018-01518-0.
- [12] Vaquero JJ, Kinahan P. Positron emission tomography: current challenges and opportunities for technological advances in clinical and pre-clinical imaging systems[J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2015, 17: 385-414. DOI:10.1146/annurev-bioeng-071114-040723.
- [13] Betancur J, Commandeur F, Motlagh M, et al. Deep learning for prediction of obstructive disease from fast myocardial perfusion SPECT: a multicenter study[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(11): 1654-1663. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.01.020.
- [14] Betancur J, Hu LH, Commandeur F, et al. Deep learning analysis of upright-supine high-efficiency SPECT myocardial perfusion imaging for prediction of obstructive coronary artery disease: a multicenter study[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(5): 664-670. DOI:10.2967/jnumed.118.213538.
- [15] Manabe O, Ohira H, Hirata K, et al. Use of ¹⁸F-FDG PET/CT texture analysis to diagnose cardiac sarcoidosis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(6): 1240-1247. DOI:10.1007/s00259-018-4195-9.
- [16] Shibutani T, Nakajima K, Wakabayashi H, et al. Accuracy of an artificial neural network for detecting a regional abnormality in myocardial perfusion SPECT[J]. *Ann Nucl Med*, 2019, 33(2): 86-92. DOI:10.1007/s12149-018-1306-4.
- [17] Kafouris PP, Koutagiar IP, Georgakopoulos AT, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-based textural features for prediction of event prone carotid atherosclerotic plaques[J]. *J Nucl Cardiol*, In press 2019. DOI:10.1007/s12350-019-01943-1.
- [18] Arsanjani R, Dey D, Khachatryan T, et al. Prediction of revascularization after myocardial perfusion SPECT by machine learning in a large population[J]. *J Nucl Cardiol*, 2015, 22(5): 877-884. DOI:10.1007/s12350-014-0027-x.
- [19] Betancur J, Otaki Y, Motwani M, et al. Prognostic value of combined clinical and myocardial perfusion imaging data using machine learning[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(7): 1000-1009. DOI:10.1016/j.jcmg.2017.07.024.
- [20] Betancur J, Rubeaux M, Fuchs TA, et al. Automatic valve plane localization in myocardial perfusion SPECT/CT by machine learning: anatomic and clinical validation[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(6): 961-967. DOI:10.2967/jnumed.116.179911.
- [21] 方纬.新型心肌灌注显像药物将推动心脏核医学的发展[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(2): 65-68. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.02.001.
Fang W. Novel myocardial perfusion imaging tracers promote the development of nuclear cardiology[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(2): 65-68. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.02.001.
- [22] 席笑迎,张宗耀,张利霞,等.新型心肌灌注显像药物^{99m}Tc^m-3SPboroxime 的 SPECT 显像实验研究[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(2): 69-74. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-

- 2848.2020.02.002.
- Xi XY, Zhang ZY, Zhang LX, et al. Experimental study of SPECT imaging with novel myocardial perfusion imaging tracer: $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3SPboroxime[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(2): 69-74. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.02.002.
- [23] 王雅雯, 韩凯, 赵祚全, 等. 新型 ^{18}F 标记心肌灌注显像药物 ^{18}F -MyoZone 的 PET 显像实验研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(2): 82-87. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.02.004.
- Wang YW, Han K, Zhao ZQ, et al. Experimental research of PET imaging with novel ^{18}F -labeled myocardial perfusion imaging tracer: ^{18}F -MyoZone[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(2): 82-87. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.02.004.
- [24] Parekh VS, Jacobs MA. Deep learning and radiomics in precision medicine[J]. Expert Rev Precis Med Drug Dev, 2019, 4(2): 59-72. DOI:10.1080/23808993.2019.1585805.
- [25] Johnson KW, Torres Soto J, Glicksberg BS, et al. Artificial intelligence in cardiology[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(23): 2668-2679. DOI:10.1016/j.jacc.2018.03.521.
- (收稿日期:2020-03-11)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:

1. 本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部做出说明。

2. 如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。

3. 请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。

4. 凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。

5. 编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

6. 一稿两用一经证实,期刊编辑部将择期在杂志中刊出其作者姓名和单位及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,中华医学会系列杂志 2 年内将拒绝其发表;并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社