

人工智能技术在肝纤维化定量评价中的研究进展

曾凤霞 陈卫国 秦耿耿*

【摘要】 各类肝实质损害均是经过肝纤维化这一基本环节而转向肝硬化及肝癌的,因此早期诊断肝纤维化具有重要意义。以影像组学和深度学习为代表的人工智能技术能够深入挖掘多模态影像中大量不可见的信息,进一步提高早期病变的检出率。目前人工智能技术在早期无创性诊断肝纤维化方面取得了一定的进展。简要介绍常用的肝纤维化定量评价影像学技术如CT灌注成像、超声弹性成像、磁共振功能成像等,并进一步对基于深度学习和影像组学的人工智能技术在肝纤维化定量评价中的最新进展予以综述。

【关键词】 肝纤维化;纹理分析;影像组学;深度学习;人工智能

中图分类号:R575.2;R445 文献标志码:A

Research progress of artificial intelligence technology in quantitative evaluation of hepatic fibrosis ZENG Fengxia, CHEN Weiguo, QIN Genggeng. Department of Radiology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

【Abstract】 All kinds of liver parenchyma damage progress to liver cirrhosis and liver cancer through a common path, liver fibrosis. Therefore, early diagnosis of liver fibrosis has important clinical significance. Artificial intelligence technology, represented by radiomics and deep learning, can deeply excavate a large amount of invisible information in multimodal images, and further improve the detection rate of early lesions. At present, artificial intelligence has made some progress in the early non-invasive diagnosis of liver fibrosis. In this paper, we briefly summarized the commonly used imaging techniques for quantitative evaluation of liver fibrosis, such as CT perfusion imaging, ultrasonic elastography, and magnetic resonance functional imaging, and moreover, we summarized the latest progress of artificial intelligence technology based on deep learning and radiomics in the quantitative evaluation of liver fibrosis.

【Keywords】 Liver fibrosis; Texture analysis; Radiomics; Deep learning; Artificial intelligence

Int J Med Radiol, 2020, 43(5):578-581

肝纤维化是指各种急性或慢性肝损伤刺激肝星状细胞产生胶原纤维,引起细胞外基质和胶原沉积等一系列病理及生理变化^[1]。目前国际上常用的肝纤维化分期标准为METAVIR及Ishak评分系统,分别将肝纤维化分为F₀-F₄及F₀-F₆期,其中F₀为无纤维化,F₄或F₆为早期肝硬化。当潜在的损伤因素如病毒性肝炎、脂肪肝、胆汁淤积等持续存在时,肝纤维化可发展为不可逆的肝硬化,从而明显增加病人罹患肝癌的风险^[2-3]。在肝纤维化及肝硬化早期及时对症治疗,可减慢、终止甚至逆转病变进程^[4]。

因此,早期诊断肝纤维化对于防治肝硬化、肝癌具有重要意义。目前肝组织穿刺活检仍是肝纤维化分期的金标准,但该检查存在许多局限性,包括有创性、并发症(如出血、感染、疼痛等)的发生风险、抽样误差及阅片者间偏倚等^[5]。无创性诊断肝纤维化并进行分期成为临床研究的重点。多种影像技术在肝纤维化的诊断中应用广泛,基于CT、MRI、超声等影像的人工智能方法在肝纤维化诊断中的应用也在日渐增多。

1 影像技术在肝纤维化定量评价中的应用

超声、CT、MRI等常规影像诊断技术对晚期肝纤维化及肝硬化的诊断具有一定价值,但对早期肝纤维化的诊断价值有限。一些新的成像技术及序列,如超声弹性成像、CT灌注成像、功能MR成像

作者单位:南方医科大学南方医院放射科,广州 510515
通信作者:秦耿耿,E-mail:zealotq@smu.edu.cn
* 审校者
基金项目:国家重点研发计划(2019YFC0121903)
DOI:10.19300/j.2020.Z17974

等,在一定程度上提高了肝纤维化分期的诊断准确性。超声弹性成像能够半定量、定量地对肝纤维化及其程度进行早期诊断。临床上比较常用的有剪切波速度成像,如瞬时弹性成像(transient elastography, TE)、实时二维剪切波弹性成像(two-dimensional shear wave elastography, 2D-SWE)和实时组织弹性成像(real-time tissue elastography, RTE)等。多项研究^[6-9]表明,超声弹性成像对 F₂₋₄ 期肝纤维化的诊断价值优于普通超声,但其测量结果可能受到体质量指数、肋间隙狭窄、肝炎、胆汁淤积等诸多因素的影响。CT 灌注成像可通过血流灌注量化活体组织血流动力学情况。研究^[10-11]显示 CT 灌注成像能早期无创性评估肝纤维化的血流动力学改变,但采用不同的对比剂、注射流率及计算模型可能会影响灌注参数的测量结果。功能 MRI 包括扩散加权成像(DWI)、扩散峰度成像(DKI)及 MR 弹性成像(MRE)。DWI 对早期肝纤维化的诊断价值有限,且受 b 值的影响较大^[12-13]。DKI 是 DWI 技术的延伸,DKI 模型比 DWI 更有利于进一步了解肝脏中水分子的扩散状态和组织显微结构的复杂性,在肝纤维化分期中表现出更好的性能^[14-15]。但是,目前 DKI 用于肝纤维化的研究尚未完全成熟,其在临床上的应用价值尚需进一步探索^[16]。MRE 被证明是临床最可靠的无创性肝纤维化诊断及分期方法,在轻度肝纤维化的诊断中具有较好的诊断效能^[17],但其测量是通过肝脏的硬度来反映纤维化的程度,一些干扰因素(如餐后状态、伴脂肪变性、胆汁淤积等)会造成对肝纤维化分期的高估。

2 影像组学在肝纤维化中的应用

近年来,以影像组学和深度学习为代表的人工智能方法在医学领域的应用日益广泛,在疾病识别、病灶分类及分割等领域均表现出优异的性能^[18-19]。影像组学以影像分析、特征提取、标签筛选及模型构建为基础,利用不同的影像特征直观定量地描述病灶状态,通过模型训练的方法将病理或者基因结果相关联,从而为临床决策提供有力的影像学依据^[20]。特征提取是影像组学的关键,在肝纤维化的研究中,最常使用的特征是肝脏影像的纹理特征,通过区分肉眼不可见的细微的纹理改变,从而对肝纤维化进行分期。

2.1 基于超声的影像组学 Li 等^[21]基于常规超声影像上肝脏回声纹理的异质性进行影像组学分析,根据肝纤维化面积来量化肝纤维化程度,能够准确

地区分 F₀₋₃ 期和 F₄₋₆ 期肝纤维化,受试者操作特征(ROC)曲线下面积(area under curve,AUC)高达 98.5%,特异度为 93.3%,敏感度为 93.7%。但由于超声检查受到超声医师主观因素影响,获得的肝脏影像纹理的对比度、角度等变化较大,准确识别肝脏超声影像的纹理存在困难。Acharya 等^[22]在常规 B 超影像的基础上,利用二维轮廓变换,有效地从变换后的影像中提取纹理特征,并采用基于核判别分析的特征约简技术和基于方差分析的特征排序技术相结合的方法,将影像划分为肝纤维化的不同阶段,准确度达 91.46%,敏感度为 92.16%,特异度为 88.92%。

2.2 基于 CT 的影像组学 CT 纹理分析是一种通过分析影像中像素或体素灰度的分布或关系来量化感兴趣区异质性的技术,Lubner 等^[23]发现 CT 纹理特征的改变与潜在的肝纤维化程度有关,其中峰度和偏斜度与肝纤维化的程度呈负相关,平均灰度强度和熵则呈正相关,而峰度和偏斜度的分类准确性较好,AUC 值达到了 0.86~0.87。基于 CT 增强影像的纹理分析能够提高对不同程度肝纤维化的诊断能力,Daginawala 等^[24]从肝脏门静脉期 CT 影像中筛选出 19 种不同的纹理特征(包括直方图特征、灰度共生矩阵、法则特征等),这些特征能够区分 F₀₋₂ 与 F₃₋₆、F₀₋₃ 与 F₄₋₆、F₀₋₄ 与 F₅₋₆ 期肝纤维化。Pickhardt 等^[25]对 469 例丙型肝炎病人进行腹部 CT 和实验室检查,纳入包括 CT 纹理特征在内的 9 个 CT 影像特征和 2 个实验室检查指标进行单因素 Logistic 回归和多因素 Logistic 回归分析,其中结合所有参数的模型诊断 F₂₋₄、F₃₋₄ 和 F₄ 期肝纤维化的性能最高,AUC 分别为 0.928、0.956 和 0.972,该项研究表明,将多种关键的肝纤维化指标结合在一起的多参数模型能够显著提高肝纤维化的分期能力。

2.3 基于 MRI 的影像组学 MRI 影像可显示肝纤维化与正常肝实质之间的良好对比度,在纹理分析方面应用较为广泛。House 等^[26]对肝纤维化病人的 T₂WI 影像进行纹理分析,提取角二阶矩、对比度、逆差分矩、和熵等 14 个纹理特征,发现不同的纹理特征在区分不同肝纤维化分期上性能不同,其中逆差分矩、差熵、和熵是鉴别肝纤维化和非肝纤维化的最佳纹理特征。在此基础上,该研究将年龄、肝脏脂肪变等特征纳入广义线性模型,大大提高了模型对肝纤维化和非肝纤维化的鉴别能力,AUC 值达 0.91。改变回波时间可以改善影像的对比度进而提

高模型的评估性能。同理,基于 MRI 增强影像的纹理分析也能进一步改善对肝纤维化的诊断及分期性能。有研究者^[27]使用增强后的 MR 影像构建和验证基于影像组学的肝纤维化分期模型,提取的组学特征包括一阶特征(包括均值、标准差、偏度、峰度、熵、能量、均匀性和变异系数 8 个特征)和高阶纹理特征(包括 24 个灰度共生矩阵特征和 11 个灰度游程矩阵特征)。在验证集中,该模型在区分 F₂₋₄、F₃₋₄、F₄ 期肝纤维化的 AUC 值分别为 0.91、0.87、0.88。此外,功能 MRI 序列在诊断肝纤维化中也有着独特的优势,对这些影像进行纹理分析也展现出优异的评估性能。Barry 等^[28]利用来自肝纤维化饮食小鼠模型的离体肝组织,从其 DWI 影像中提取了基于直方图的、灰度共生矩阵和灰度游程步长的特征,研究结果证实,基于 DWI 影像的纹理特征与肝纤维化分期存在较强的相关性。

3 深度学习在肝纤维化中的应用

深度学习是通过计算机模拟人脑自动地学习数据各个层次的抽象特征,从而更好地反映数据特征。其本质是通过海量的训练数据构建具有很多隐层的网络,学习更深层次的特征,最终提升分类或预测的准确性^[32]。

3.1 基于 CT 的深度学习 Yasaka 等^[30]基于 CT 增强门静脉期影像构建深层卷积神经网络(deep convolutional neural network,DCNN)模型,该研究纳入了 286 例病人,结果显示深度学习模型的肝纤维化评分与病理分期呈正相关($r=0.48$),诊断 F₂₋₄、F₃₋₄、F₄ 期肝纤维化的 AUC 值分别为 0.73、0.76 和 0.74,研究表明 DCNN 模型对于肝纤维化分期具有一定的诊断性能。Choi 等^[5]对 7 461 例病人进行研究得出类似的结论,深度学习系统对肝纤维化分期诊断准确率为 79.4%,诊断 F₂₋₄、F₃₋₄、F₄ 期肝纤维化的 AUC 值分别为 0.96、0.97 及 0.95。因此,基于 CT 增强扫描的深度学习模型对肝纤维化分期有较好诊断准确度、敏感度与特异度,通过增加病例数量,改善模型性能,可进一步提高肝纤维化分期的诊断性能。

3.2 基于 MRI 的深度学习 基于 MRI 的深度学习模型在肝纤维化分期中也展现出优势。Yasaka 等^[31]应用增强 MRI 的肝胆相影像构建深度学习模型,其诊断 F₄、F₃、F₂ 期肝纤维化的 AUC 值分别为 0.84、0.84、0.85。付等^[32]将 ResNet-18 和 VGGNet-11 作为基本网络架构构建深度学习模型,使用大鼠肝纤维化 MR 影像数据集进行不同程度的迁移训练,并对

大鼠的 MRI 影像进行多种预处理,ResNet-18 模型诊断大鼠肝纤维化的最高准确度达到 89.97%,VGGNet-11 模型的准确度高达 96.55%。

3.3 基于超声的深度学习 Wang 等^[33]的一项多中心研究纳入 654 例乙型肝炎病人,基于 2D-SWE 图像构建了深度学习模型,并与 2D-SWE、天冬氨酸-血小板比值指数(aspartic acid-platelet ratio index,APRI)及基于 4 因子的纤维化指数(fibrosis index based on the 4 factors,FIB-4)等的诊断性能做比较,结果显示基于 2D-SWE 的深度学习模型诊断 F₂₋₄、F₃₋₄、F₄ 期肝纤维化的 AUC 值分别为 0.97、0.98 和 0.85,总体表现优于 2D-SWE 和生物标志物。余等^[34]基于 354 例肝纤维化病人的灰阶超声和 2D-SWE 图像分别构建肝纤维化分期的深度学习模型和机器学习模型,以病理学诊断为金标准,模型训练过程中均以灰阶超声及 2D-SWE 图像上直径为 2 cm 的兴趣区为训练对象,分通道进行训练,其中深度学习模型在肝纤维化的分期性能均优于传统的机器学习模型。

4 小结与展望

影像组学及深度学习等人工智能技术在肝纤维化分期中均表现出优异诊断性能,其中,由于深度学习技术并不局限于图像的单个兴趣区,特征的提取较传统机器学习更完全,可达到更为优异的诊断性能。但是,这些模型对早期肝纤维化的诊断性能仍不够理想,这可能是用于建立模型的早期肝纤维化的病例数量相对较少造成的;其次,深度学习模型的评估性能很大程度依赖于原始图像对肝纤维化的鉴别能力。因此,在多数研究中,基于 MRI、超声弹性成像的深度学习模型的诊断性能优于基于 CT 成像的模型,通过增加病例数量,采用肝的自动分割技术、对原始图像进行处理等方法,可以改善模型的诊断性能。

影像学定量评估肝纤维化分期具有无创、快速、客观、可重复等优点,超声弹性成像、功能 MRI 成像、CT 灌注成像等在一定程度上可以诊断晚期肝纤维化,而人工智能技术与影像技术结合能够更全面更深层次地分析图像特征,减少了人工诊断主观性所导致的误差,进一步提高了对早期肝纤维化的诊断准确性,并有望成为诊断、监测肝纤维化、评估病人预后的有效方法,为临床进行及时、有效治疗提供重要依据。目前,关于人工智能技术评估肝纤维化分期方面的研究相对较少,构建的模型是否具

有稳定的诊断性能,能否用于临床诊断与检测肝纤维化,能否适用于各个医院的不同设备等问题仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] Zhang CY, Yuan WG, He P, et al. Liverfibrosis and hepatic stellatecells: etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets [J].World J Gastroenterol, 2016, 22: 10512–10522.
- [2] 左赛,孔令斌.肝纤维化无创性诊断方法的研究进展[J].中华诊断学电子杂志,2017,5:67–70.
- [3] Lara J, López-Labrador F, González-Candelas F, et al.Computational models of liver fibrosis progression for hepatitis C virus chronic infection[J]. BMC Bioinformatics,2014, 15(Suppl 8):S5.
- [4] 张莉,马雪英,梁丰丽,等.ADC 值联合肝纤四项对肝纤维化分期的评估[J].实用放射学杂志,2016,32:52–55.
- [5] Choi KJ, Jang JK, Lee SS,et al.Development and validation of a deep learning system for staging liver fibrosis by using contrast agent – enhanced CT images in the liver[J].Radiology, 2018,289:688–697.
- [6] 杨二娜,曹武奎.肝纤维化无创诊断的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2017,33:2209–2213.
- [7] Zheng J, Guo H, Zeng J,et al.Two –dimensional shear –wave elastography and conventional US: the optimal evaluation of liver fibrosis and cirrhosis[J].Radiology,2015,275:290–300.
- [8] Wu T, Ren J, Cong SZ, et al. Accuracy of real –time tissue elastography for the evaluation of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a prospective multicenter study[J]. Dig Dis, 2014, 32: 791–799.
- [9] Li C, Li R, Zhang W.Progress in non –invasive detection of liver fibrosis[J].Cancer Biol Med, 2018,15:124–136.
- [10] Li Y, Pan Q, Zhao H.Investigation of the values of CT perfusion imaging and ultrasound elastography in the diagnosis of liver fibrosis [J].ExpTher Med,2018,16: 896–900.
- [11] Wang L, Fan J, Ding X,et al.Assessment of liver fibrosis in the early stages with perfusion CT[J].Int J Clin Exp Med, 2015,8:15276 – 15282.
- [12] Cece H, Ercan A, Yıldız S, et al. The use of DWI to assess spleen and liver quantitative ADC changes in the detection of liver fibrosis stages in chronic viral hepatitis [J]. Eur J Radiol,2013,82 :e307 – e312.
- [13] Verloh N, Utpatel K, Haimerl M,et al. DWI –histology: a possible means of determining degree of liver fibrosis[J].Oncotarget, 2018, 9: 20112–20118.
- [14] Jensen JH, Helpert JA. MRI quantification of non –Gaussian water diffusion by kurtosis analysis[J]. NMR Biomed, 2010, 23:698–710.
- [15] Anderson SW, Barry B, Soto J, et al.Characterizingnongaussian , high b –value diffusion in liver fibrosis:stretched ex –ponential and diffusional kurtosis modeling[J]. J Magn Reson Imaging,2014,39: 827–834.
- [16] Rosenkrantz AB, Pahani AR, Chenevert TL, et al. Body diffusion kurtosis imaging:basicprinciples, applications and considerations for clinical practice [J]. J Magn Reson Imaging,2015,42:1190 – 1202.
- [17] Reiter R, Wetzel M, Hamesch K, et al. Comparison of non –invasive assessment of liver fibrosis in patients with alpha1 –antitrypsin deficiency using magnetic resonance elastography (MRE), acoustic radiation force impulse (ARFI) Quantification, and 2D shear wave elastography (2D–SWE)[J].PLoS One,2018,13:e0196486.
- [18] Pesapane F, Codari M, Sardanelli F. Artificial intelligence in medical imaging: threat or opportunity? Radiologists again at the forefront of innovation in medicine[J]. Eur Radiol Exp,2018,2:35.
- [19] Nakata N.Recent technical development of artificial intelligence for diagnostic medical imaging[J].Jpn J Radiol, 2019,37:103–108.
- [20] Bourcier C, Colinge J, Aillères N,et al.Radiomics: definition and clinical development[J]. Cancer Radiother, 2015,19:532–537.
- [21] Li J, Qureshi M, Gupta A,et al.Quantification of degree of liver fibrosis using fibrosis area fraction based on atatistical Chi–Square analysis of heterogeneity of liver tissue texture on routine ultrasound images[J].Acad Radiol, 2019,26:1001–1007.
- [22] Acharya UR, Raghavendra U, Koh JEW, et al. Automated detection and classification of liver fibrosis stages using contourlet transform and nonlinear features[J]. Comput Methods Programs Biomed,2018, 166:91–98.
- [23] Lubner MG, Malecki K, Kloke J,et al.Texture analysis of the liver at MDCT for assessing hepatic fibrosis[J].Abdom Radiol (NY),2017, 42:2069–2078.
- [24] Dagnawala N, Li B, Buch K, et al.Using texture analyses of contrast enhanced CT to assess hepatic fibrosis [J]. Eur J Radiol,2016,85: 511–517.
- [25] Pickhardt PJ, Graffy PM, Said A,et al.Ultraparametric CT for noninvasive staging of hepatitis C virus –related liver fibrosis: correlation with the histopathologic fibrosis score[J]. AJR, 2019,212: 547–553.
- [26] House MJ, Bangma SJ, Thomas M, et al. Texture–based classification of liver fibrosis using MRI[J]. J Magn Reson Imaging, 2015,41:322– 328.
- [27] Park HJ, Lee SS, Park B,et al.Radiomics analysis of gadoxetic acid– enhanced MRI for staging liver fibrosis [J]. Radiology, 2019,290: 380–387.
- [28] Barry B, Buch K, Soto JA,et al.Quantifying liver fibrosis through the application of texture analysis to diffusion weighted imaging [J]. Magn Reson Imaging, 2014,32:84–90.
- [29] Klang E. Deep learning and medical imaging[J]. J Thorac Dis,2018, 10:1325–1328.
- [30] Yasaka K, Akai H, Kunimatsu A,et al.Deep learning for staging liver fibrosis on CT: a pilot study[J].Eur Radiol,2018,28:4578–4585.
- [31] Yasaka K, Akai H, Kunimatsu A, et al. Liver fibrosis:deep convolutional neural network for staging by using gadoxetic acid – enhanced hepatobiliary phase MR images [J].Radiology,2017,287: 146–155.
- [32] 付甜甜,姚钊,丁红,等.计算机辅助诊断慢性乙肝患者肝纤维化进程的价值分析[J].中华医学杂志,2019,99:491–495.
- [33] Wang K, Lu X, Zhou H,et al.Deep learning radiomics of shear wave elastography significantly improved diagnostic performance for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B: a prospective multicentre study[J]. Gut,2019,68:729–741.
- [34] 余文林,陈振洲,范冰冰,等.基于深度迁移学习的大鼠肝纤维化诊断[J].计算机系统应用,2019,28:18–27.

(收稿 2019–12–27)