

神经网络模型预测老年 HBV 相关原发性肝癌患者预后研究

于 李

【摘要】目的 探讨人工神经网络(artificial neural network, ANN)智能预测方法结合中医证候特征预测老年乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关原发性肝癌患者临床预后。方法 以 408 例老年 HBV 相关原发性肝癌患者为研究对象,收集数据资料并进行中医证候辨证。以 KNIME 数据分析平台、数据特征提取算法进行筛选确认,以单时间点神经网络模型预测患者每年时间点(1~5 年)预后。根据 ROC 曲线下面积及其精准度,评估神经网络模型在预测死亡概率方面与患者实际死亡率在各预测时间点的一致性。结果 本研究获得该模型的敏感性和特异性分别为 86.6% 和 92.7%。神经网络模型在预测患者死亡概率方面与患者实际死亡率在所有时间点高度一致。结论 神经网络模型可提供简便快捷、准确的方法结合中医辨证判定老年 HBV 相关原发性肝癌患者的预后。

【关键词】 人工神经网络; 老年; HBV 相关原发性肝癌; 中医证候; 预后预测模型

【中图分类号】 R735.7

【文献标志码】 B

【文章编号】 2095-3097(2020)05-0296-04

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2020.05.010

A prediction model for outcome of elder patients with Primary Liver Cancer associated with hepatitis B virus based on artificial neural network

YU Li

(Department of Geriatrics and Gerontology, the Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

【Abstract】 Objective This study aims to explore an outcome prediction model for elder patients with Primary Liver Cancer (PLC) associated with hepatitis B virus according to artificial intelligence, artificial neural network (ANN) and the classification of TCM (Traditional Chinese Medicine) syndromes. **Methods** Demographic variables, and clinical data of 408 elderly patients with PLC associated with hepatitis B virus were collected. The Traditional Chinese Medicine (TCM) syndromes of all patients were identified. Relevant variables were analyzed with KNIME data analysis platform utilizing data feature extraction algorithm for selection certification. The single time-point ANN models was developed to predict the outcome of patients after 1~5 years. According to the area under the ROC curve and its accuracy, the consistency of the neural network model in the predicting the mortality of death with the actual mortality of patients at each prediction time point was assessed. **Results** The sensitivity and specificity of the model were 86.6% and 92.7%, respectively. The results of artificial neural network model based on TCM syndrome showed a high degree of consistency with the actual situation at all time points in predicting the probability of death in these elder patients with PLC. **Conclusion** Our results indicated that the artificial neural network model for outcome prediction of the elder patients with PLC associated with hepatitis B virus maybe provide a simple, quick, and accurate method for determining the prognosis of elder patients with PLC based on TCM syndrome differentiation.

【Key words】 Artificial neural network (ANN); Elder; Primary Liver Cancer (PLC) associated with hepatitis B virus; TCM (Traditional Chinese Medicine) syndrome; Prognosis prediction model

我国乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关原发性肝癌患者的生存率低,年龄标化的 5 年相

对生存率仅为 10.1%^[1]。老龄化加剧导致老年患者比例增加,其病情复杂,治疗难度大,使用现有症状评估及预后判定体系效果有限。而中医采用整体

方式对患者进行综合评估^[2]

【作者单位】100029 北京,北京中医药大学第三附属医院特需老年病科(于 李)

© 1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

人工智能(artificial intelligence, AI)旨在模仿人类认知功能,促进医疗数据的可用性及分析技术发展,但医学疾病非线性关系特征导致其建模难度大^[3],因此须采用特定的方式。人工神经网络(artificial neural network, ANN)是一种受人类神经突触系统启发的机器学习技术,为模拟人脑的一种算法,可推导出描述样本特征的数据模型^[4]。近年来,ANN 在医疗领域取得诸多方面的进展^[5]。本研究旨在应用 ANN 算法结合中医证候分类建立一种有效的预测模型,用于老年 HBV 相关原发性肝癌患者的预后判定。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2010 年 1 月—2014 年 12 月于北京中医药大学第三附属医院收治诊断为 HBV 相关原发性肝癌老年患者 408 例(≥60 岁),全部患者均住院治疗。收集患者人口学、疾病史、临床资料、实验室及病理检查结果等数据。对入组患者进行 5 年随访(生存或死亡)自患者死亡时间或随访时间点终止,平均随访时间为 12 个月。

患者临床诊断依据 WHO HBV 相关原发性肝癌分类诊断标准^[6]。根据“临床研究指导原则”,5 位高年资中医学主任医师(具有 20 年以上中医行医经验)以共识确定中医证候^[7]。排除严重心血管、泌尿、造血等各系统重大疾病,以及心理障碍疾病患者。

1.2 预测变量及 ANN 模型的选择 通过应用研究特定的特征提取软件(KNIME 2.6)从 27 个可用变量中(性别、确诊时年龄、身高、体重、ALT、AST、ALP、白蛋白、总胆红素、胆固醇、甘油三酯、血糖、血清铁、铁蛋白、T3、T4、TSH、AFP、肿瘤大小、原发肿瘤范围、是否淋巴结转移、是否远期转移、肿瘤分化程度、是否存在门脉瘤栓、是否侵袭血管、肿瘤是否存在分隔及中医辨证证候特征)提取出 11 个(性别、确诊时年龄、肿瘤大小、原发肿瘤范围、是否淋巴结转移、是否远期转移、肿瘤分化程度、是否存在门脉瘤栓、是否侵袭血管、肿瘤是否存在分隔以及中医辨证的证候特征),表 1。

HBV 相关原发性肝癌老年患者的中医证候特征与其他年龄患者不同,根据相关研究经验,将本研究入组的全部患者归结为 5 种主要证候,即脾虚证、肝肾阴虚证、肝胆湿热证、肝郁气滞证和肝血瘀阻证^[7]。

采用单时间点神经网络模型^[5],其可以在任意预定时间点有效预测患者的生存概率。

表 1 基于神经网络模型用于评估患者预后的临床特征

临床特征	例数(n)	百分比(%)
性别		
男	216	52.94
女	192	47.06
确诊时年龄(岁)		
60~74	70	17.16
75~89	320	78.43
≥90	18	4.41
肿瘤大小(cm)		
<5	332	74.75
≥5	103	25.75
原发肿瘤范围		
T1	16	3.92
T2	66	16.18
T3	228	55.88
T4	98	24.02
淋巴结转移		
N1	114	27.94
N2	232	56.86
N3	62	15.20
远期转移		
M0	335	82.11
M1	73	17.89
肿瘤分化程度		
高分化	77	18.87
中分化	108	26.48
低分化	130	31.86
未分化	93	22.79
门脉瘤栓		
有	86	21.07
无	322	88.93
侵袭血管		
有	138	33.82
无	270	66.18
肿瘤分隔		
有	163	39.95
无	245	60.05
中医证候		
脾虚证	91	22.30
肝肾阴虚证	47	11.52
肝胆湿热证	64	15.69
肝郁气滞证	98	24.02
肝血瘀阻证	108	26.47

注: T: 原发性肿瘤的范围; N: 淋巴结转移及转移范围; M: 远期转移

1.3 预测效果评价 通过计算准确度、敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及曲线下的面积(area under curve ,AUC) 来评估 ANN 预测模型的性能。本研究中 ,如果事件(死亡) 在所预测的时间段内未发生 ,则将患者分类为“存活” ,否则将患者分类为“死亡”。ROC 分析曲线的 ANN 预测模型的预测精度由 ROC AUC 表示。

总体 AUC 的交叉验证估计值是从 5 次独立计算所获得的 5 个测试集的平均值。模型校准评估的预测与 AUC 标准不同。使用 Hosmer-Lemeshow(HL) 拟合优度检验模型进行校准。参与研究的所有受试者均根据其预测的死亡概率进行分类 ,分为十分位数。然后根据在每个十分位中观察到的与预期生存概率之间的差异 ,进行卡方检验。对于给定的有效水平 α 计算 χ^2 和 P 值。 $P>0.05$ 表示预测结果与实际情况生存概率之间无显著差异。

2 结果

2.1 预测结果 单一时间点模型的目标是 ,预测在特定时间点的死亡概率。5 个独立的单时间点 ANN 模型被用来预测 1~5 年内的死亡率。事件(死亡) 的发生被编码为 1 ,事件的未发生被编码为 0。模型输出包括数据集中每个患者的一组死亡概率评估。在给定的时间点 ,如果在该时间段内没有发生死亡 ,则将患者分类为“生存” ,否则将其视为“死亡”。对于特定患者 ,根据分类规则,“死亡”意味着网络输出大于截止水平 ,如 $P\geq 0.5$,否则为“生存”。

首先 ,对模型进行错误分类的评估 ,表 2 为 1~5 年内预测的混淆矩阵。①在 408 例患者中 ,106(76±30) 例患者在 1 年内死亡 ,302(291±11) 例患者在 1 年内存活。该模型准确预测出 291 例生存患者和

76 例死亡患者 ,准确率为 89.95%。②本研究结果表明 ,2 年内模型预测死亡患者人数的准确率为 85.78%。在 2 年内 ,232(199±33) 例患者死亡 ,176(164±12) 例患者存活。ANN 模型准确预测了 199 名死亡患者和 164 名生存患者 ,准确率为 88.97%。③3 年内有 297(266±31) 例患者死亡 ,111(99±12) 例患者存活。该模型对 266 名死亡患者和 99 名生存患者进行了准确分类 ,准确率为 89.46%。此外 ,研究结果显示 4 年和 5 年时预测的死亡患者人数 ,并基于精度测量法对模型进行了评估 ,表 2。

表 2 1~5 年内生存期的预测结果

时 间 ANN 模型 预测结果	第 1 年		第 2 年		第 3 年		第 4 年		第 5 年	
	随访结果		随访结果		随访结果		随访结果		随访结果	
	死亡	生存	死亡	生存	死亡	生存	死亡	生存	死亡	生存
死亡	76	11	199	12	266	12	299	8	328	9
生存	30	291	33	164	31	99	28	73	23	48

2.2 基于 5 次检验的 5 倍交叉效度分析所获得的平均结果对运用单时间点 ANN 模型预测 1~5 年患者存活期的评估效果分析 对于 1 年生存期预测 ,ANN 模型的准确率为 90.3% ,灵敏度为 70.7% ,特异性为 96.2% ,表明该模型在预测患者存活率优于对患者死亡率的预测。其阳性和阴性预测值分别为 85.2% 和 91.5%。AUC 为 0.96(95% CI: 0.871 ~ 0.928) ,结果提示本研究建立的老年晚期肝癌患者预后预测的单时间点 ANN 模型是一个比较完善的模型。对于 2 年生存期预测 ,单时间点 ANN 模型的准确率为 88.9% ,灵敏度为 84.4% ,特异性为 93.2%。阳性预测值是 92.0% ,阴性预测值为 86.5% ,表明在该模型预测的“生存”患者中 ,86.5% 实际上存活 ,AUC 为 0.958 ,表 3。

表 3 1~5 年内生存期的预测结果的准确率、敏感度、特异度分析

检测指标	第 1 年	第 2 年	第 3 年	第 4 年	第 5 年
准确率	0.903	0.889	0.894	0.887	0.896
95% CI	(0.871 ~ 0.928)	(0.857 ~ 0.917)	(0.862 ~ 0.921)	(0.854 ~ 0.915)	(0.864 ~ 0.923)
敏感度(%)	70.7	84.4	89.6	91.1	92.5
特异性(%)	96.2	93.2	89.0	81.4	66.7
阳性预测值(%)	85.2	92.0	94.0	93.6	95.6
阴性预测值(%)	91.5	86.5	81.7	75.4	53.1
AUC	0.962	0.958	0.973	0.950	0.943
H-L 检验	$P>0.05$	$P>0.05$	$P>0.05$	$P>0.05$	$P>0.05$

向治疗。AI 技术可用于多模态影像融合下肿瘤的精准识别、浸润范围的勾画、自动穿刺(机器人)、术后随访资料的自动整合、病案资料管理及统计,均可促进介入医生的规范化培训。

综上,因 AI 技术具有强大的自适应、自学习记忆等功能,AI 将推动超声医学的变革。有了 AI 系统的辅助,年轻医师便凭借“站在巨人肩膀之上”的优势,使培训学习周期大大缩短,全国统一的标准化训练模式也有望真正建立。

【参考文献】

- [1] 张远望.人工智能与应用[J].中国科技纵横,2015(20):22.
[2] 沈天乐,杜向慧.人工智能在恶性肿瘤放疗领域中的应

用与前景[J].浙江医学,2018(8):783-785,795.

- [3] 张时民.医学检验领域人工智能技术应用与展望[J].国际检验医学杂志,2018(5):513-520.
[4] 王霄英.人工智能在医学影像中的进展-2017 年 RSNA 参会感受[J].放射学实践,2018(2):101-103.
[5] 任武军,武小宪,包三月,等.腹腔镜胆囊切除术后 B 超将钛夹误诊为胆总管结石[J].临床误诊误治,2002(5):380-381.
[6] 陈小晗.浅论住院医师规范培训的必要性与紧迫性[J].中国卫生产业,2017(22):81-82.
[7] 陈真诚,蒋勇,胥明玉,等.人工智能技术及其在医学诊断中的应用及发展[J].生物医学工程学杂志,2002(3):505-509.

(收稿日期:2019-10-17 本文编辑:宋冬梅)

(上接第 298 页)

3 讨论

近期研究表明,中医药在肿瘤防治的全过程中均可发挥重要作用,中医辨证在其中起到关键性作用。本研究通过中医辨证明确患者个体的不同证候特征,并探寻其做为长期预后预测指标的可行性、应用前景及临床价值。

本研究旨在探讨是否能够结合中医证候数据建立一个有效的 ANN 结构模型用于患者预后预测。本研究在前期工作中已比较是否包括中医辨证分型(5 型)做为预测模型指标,而未应用中医辨证分型(5 型)做为预测指标的模型其预测准确率仅在 60%~70% 之间。同时,经权重分析证实,中医辨证分型(5 型)的相对权重为 0.085(12.6%)。因此,本研究所探讨的预测模型中增加了中医证候指标做为预测因素。

本研究通过应用单时间点前馈 ANN 模型,同时结合中医证候用于预测老年 HBV 相关原发性肝癌患者术后 1、2、3、4 及 5 年的生存率。本预测模型,精确度范围为 88.7%~90.2%,灵敏度范围为 70.2%~92.5%,特异度范围为 66.7%~96.2%。本模型 AUC 值大于 0.9 表明该模型在 1~5 年内预测老年 HBV 相关原发性肝癌患者的生存时间均较为准确。

本研究提出的单时间点 ANN 模型能够为患者提供生存预测。这些信息对于临床医生和患者均具有一定的临床意义及价值。对于高死亡风险患者可能需要获得比低死亡风险患者更为频繁的追踪随访,以便将有限的资源向高风险患者倾斜,而所获得预后的预测结果也有利于患者规划其术后生活。

本研究收集入组的均为 ≥ 60 岁的老年 HBV 相关原发性肝癌患者且为小样本单中心研究,随访病例数量有限。有待进一步深入探讨该模型在其他年龄组 HBV 相关原发性肝癌患者中的预测效果,同时应进行多中心长期随访研究。此外,ANN 预测其他年龄问题未见国内外相关研究报道,其优劣势也有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] Fu J, Wang H. Precision diagnosis and treatment of liver cancer in China[J]. Cancer Lett, 2018, 412: 283-288.
[2] Wang X, Fang G, Pang Y. Chinese medicines in the treatment of prostate cancer: from formulas to extracts and compounds[J]. Nutrients, 2018, 10(3): 283.
[3] Buzaev IV, Plechev VV, Nikolaeva IE, et al. Artificial intelligence: Neural network model as the multidisciplinary team member in clinical decision support to avoid medical mistakes[J]. Chronic Dis Transl Med, 2016, 2(3): 166-172.
[4] Miller DD, Brown EW. Artificial intelligence in medical practice: the question to the answer[J]. Am J Med, 2018, 131(2): 129-133.
[5] Lin RS, Horn SD, Hurdle JF, et al. Single and multiple time-point prediction models in kidney transplant outcomes[J]. J Biomed Inform, 2008, 41: 944-952.
[6] Karanian M, Coindre JM. Fourth edition of WHO classification tumours of soft tissue [J]. Ann Pathol, 2015, 35(1): 71-85.
[7] 占义平,凌昌全.原发性肝癌中医证候研究概述[J].中医杂志,2017,58(2):167-170.

(收稿日期:2020-09-16 本文编辑:李记文)