



硕士学位论文

帶有嵌套结构的高维数据有限混合回归 模型研究

作者:	任焱
学院:	统计学院
专业:	统计学
年级:	
学号:	2021103739
指导教师:	孙怡帆
论文成绩:	
日期:	2024 年 3 月 1 日

独创性声明

本人郑重声明：所呈交的论文是我个人在导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。尽我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表或撰写的研究成果，也不包含为获得中国人民大学或其他教育机构的学位或证书所使用过的材料。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示了谢意。

论文作者：_____ 日 期：_____

关于论文使用授权的说明

本人完全了解中国人民大学有关保留、使用学位论文的规定，即：学校有权保留送交论文的复印件，允许论文被查阅和借阅；学校可以公布论文的全部或部分内容，可以采用影印、缩印或其他复制手段保存论文。

论文作者：_____ 日 期：_____

指导老师：_____ 日 期：_____

摘要

异质性是癌症的重要特征，如何准确有效判断癌症亚组类型一直是一个重要且困难的问题。随着医学技术的发展，高通量基因数据和组织病理学图像特征更加容易获取，其中包含的大量信息有利于更准确识别癌症亚组，涉及方法包括传统医学专家检测，多种统计模型，神经网络方法等。传统经验方法针对性强准确性高但成本高效率低，基于统计模型方法多用有限混合模型 FMR, SVM 等，数据维度较高时估计困难，神经网络方法适用高维情况但解释性弱。主流方法鲜有研究考虑癌症亚组分类的层次嵌套，即大组套小组的关系，考虑层次结构的同时如何处理高维数据情况更是一个有挑战性的问题。

针对此问题，本研究基于有限混合回归模型 FMR 提出一种带有嵌套结构的高维数据的方法。利于 MCP 惩罚函数构造大组套小组的层次嵌套结构，自变量划分为大组划分依据和小组划分依据，在大组小组不同层级之间进行组别压缩，使用 BIC 准则选择最优模型确定最终组别个数与嵌套结构。另一方面，模型包括两部分参数的稀疏性惩罚，提取自变量中真实有效部分，避免过高维度引发的过拟合，模型结果更加精简，回归系数以组别为单位，也提高了模型在高维情况下的表现。本研究分别在低维和高维数据情况进行数值模拟，对比提出方法与多种替代方法之间的差异，分别验证低维情况，高维高度稀疏和高维低度稀疏情况下不同模型表现差异，提出方法可以有效压缩组别，精准识别各组别回归系数，符合预期。最后，本研究将模型应用与 TCGA 的 LUAD 数据集，分别使用组织病理学图像数据和预处理过后的基因数据作为大组小组划分依据，得到肺腺癌的亚组识别结果。

综上，本研究提出模型兼顾癌症亚组分类嵌套结构和高维数据的模型，在 FMR 模型的基础上借助 MCP 惩罚函数构造层次结构，在多组数值模拟中验证了该方法在组别未知情况下压缩组别的能力以及高维情况下系数估计的准确性，最终，将模型应用在 TCGA 的 LUAD 数据集上，对肺腺癌的进一步亚组分类提供研究方向。

关键词：有限混合模型；亚组识别；高维数据

Abstract

This is an English Abstract.

Key Words : English template

目录

1 绪论	1
1.1 研究背景与意义	1
1.1.1 选题背景	1
1.1.2 研究意义	2
1.2 文献综述	2
1.2.1 亚组识别模型	2
1.2.2 亚组结构探究	3
1.3 本文创新点	4
1.4 文章框架	4
2 模型理论介绍	5
2.1 有限混合回归模型	5
2.1.1 基本形式	5
2.1.2 模型可识别性	5
2.2 变量选择方法	6
2.2.1 LASSO	6
2.2.2 非凸惩罚函数	7
2.3 数值计算方法	9
2.3.1 ADMM 优化算法	9
2.3.2 EM 算法	12
3 模型与算法	14
3.1 模型形式	14
3.1.1 层次模型构建	14
3.1.2 重参数化	16
3.2 模型求解	16
3.2.1 参数更新	18
3.2.2 初值策略	21

3.2.3 组别压缩	22
3.2.4 算法流程总结	22
3.3 模型选择与评估.	22
4 数值实验	24
4.1 对比方法	24
4.2 实验设置	24
4.3 实验结果	25
4.3.1 实验 1: 低维情况	25
4.3.2 实验 2: 高维情况	26
5 实证分析	32
5.1 数据描述	32
5.2 数据处理	32
5.3 亚组识别结果.	33
6 总结与展望	38
6.1 总结.	38
6.2 不足与展望	38
参考文献	43
致谢	44

插图

图 2.1 LASSO,SCAD,MCP 对比 Breheny (2016)	8
图 2.2 LASSO,SCAD,MCP 估计系数 β 与 OLS 解 z 的关系	9
图 3.1 大组小组嵌套关系图示 (肺癌)	15
图 4.1 低维情况指标对比直方图 ($\mu = 2, K = 4$)	26
图 4.2 低维情况指标对比直方图 ($\mu = 2, K = 6$)	27
图 4.3 高维情况指标对比直方图 ($\mu = 2, K = 4$)	28
图 4.4 高维情况指标对比直方图 ($\mu = 2, K = 6$)	29
图 5.1 LUDA 数据集 FEV1,DLCO 边缘直方图	35
图 5.2 基因数据相关系数图	36
图 5.3 FEV1 为响应变量模型的组别分类结果	36
图 5.4 DLCO 为响应变量模型的组别识别结果	36
图 5.5 FEV1,DLCO 模型基因变量得分散点图	37

表格

表 4.1 $n = 500, p = 8, q = 4$ 平衡数据实验结果	30
表 4.2 $n = 500, p = 80, q = 40$ 平衡数据实验结果	31
表 5.1 FEV1,DLCO 为响应变量时大组系数估计结果	33
表 5.2 FEV1 为响应变量时部分小组系数估计结果	34
表 5.3 DLCO 为响应变量时部分小组系数估计结果	34

1 绪论

1.1 研究背景与意义

1.1.1 选题背景

异质性是癌症的一个普遍而重要的特征。肿瘤间异质性 (Inter-Tumour Heterogeneity) 表现为不同个体的肿瘤细胞的分子生物学或基因方面的差异, 肿瘤内异质性 (Intra-Tumour Heterogeneity) 表示同一个体的肿瘤内存在异质性细胞群 (Melo et al. (2013))。异质性为癌症的精准识别及精准治疗手段带来的极大的挑战。不同亚组治疗方法有一定差异, 精准识别癌症亚组类别在临床上有很重要的现实意义, 有助于医生开展精准治疗。

由于基因的不稳定性 Burrell et al. (2013) 是癌症异质性的一大成因, 基因是细胞表征的根本依据和来源, 因此, 基因数据是解决癌症异质性问题的重要依据。通常情况下, 传统基因测序是从大量的细胞样本中提取总 RNA 或 DNA, 经过处理后分析得到整个样品组织的基因表达和基因组信息。在临床实践中, 常使用高通量测序 (High-Throughput Sequencing) 检测肿瘤组织, 直接观察肿瘤组织 DNA 的变化。但由于存在肿瘤内异质性, 而活检取得的组织有限, 难以覆盖肿瘤的所有细胞群, 削减了该方法的准确性。随着医疗技术的发展, 更有针对性的单细胞检测技术 (Schmid et al. (2010); Stuart et al. (2019)) 应运而生。单细胞测序则是针对个体单个细胞的分析, 和传统基因检测技术相比更加追求样本的细节, 传统基因测序测量结果实际为样本的平均水平, 均值会掩盖掉最小的群体细胞变异和个体差异, 而单细胞检测可以更准确测量每个单独细胞, 能够在细胞水平上明确细胞的功能、转录调控机制、发育轨迹等, 及时检测肿瘤异质性, 方便医生进行更加精准的治疗, Zhao et al. (2022) 使用单细胞分析乳腺癌异质性, 同年 Goad et al. (2022) 针对子宫平滑肌瘤进行单细胞分析研究发现新的亚型, 单细胞检测行之有效, 但成本高昂。无论是传统基因测序还是单细胞检测, 都面临价格较贵的问题, 难以全流程对患者进行检测和病情监控。

癌症诊断的另一重要数据来源为组织病理学图像。组织病理学图像数据 Belsare et al. (2012); Cooper et al. (2015) 虽然没有序列数据那样精准, 但作为活体组织检测的“副产物”, 以低廉的价格为医生提供了丰富的诊疗依据。近些年, 已有许多研究表明组织病理学图像在不同癌症的异质性识别中的作用, Alexe et al. (2009) 使用组织病理学图像进乳腺癌的诊断, 识别生物学上不同的乳腺癌疾病亚类, 具有不同的分子特征, 不同的复发率和潜在的非常不同的治疗反应; Luo et al. (2017) 建立基于形态学特征的肺癌患者预后预测模型, 使用组织病理学图像特征有效地检测癌症生物标志物; Yu et al. (2016) 从组织病理学图像中提取了近万个定量图像特征, 预测肺癌患者的预后, 从而有助于精确肿瘤学, 并支出结合机器学习方法提取的图像特征不仅对肺癌的精准治疗有帮助, 也完全可以拓展到其他癌症, 组织病理学图像的实用价值可见一斑。一方面, 组织病理学图像提取到的是表征, 是基因的体现; 另一方面, 组织病理学图像包含大量与肿瘤组织学、形态学和肿瘤-宿主相互作用

相关的信息，这些信息仅通过基因序列数据无法获得 Ash et al. (2021)。基因数据和组织病理学图像特征相结合，是较低成本探索癌症亚组结构，进行类别判断的可行思路。

1.1.2 研究意义

癌症异质性的含义很丰富，一方面不同基因组的突变可能会导致相同的癌症类型，另一方面，相同的癌症大类中也会有多层次的子类。本研究聚焦于相同大类中不同子类的识别问题，同时也考虑了大类小类的嵌套关系。

1. 在医学层面，癌症亚组的精准识别可以帮助医生对患者情况有及时而精准的把握，尽早进行对应的治疗；结合基因序列数据和组织病理学图像特征，还有可能探索出更细节的亚组结构，助力相关医学理论的发展。
2. 在统计学理论层面，本研究通过正则化损失函数，以有限混合模型为框架基础，使用 MCP 惩罚函数构造了层次嵌套模型，体现了癌症亚组分类的真实结构，不仅自然得融合了基因序列数据和组织病理学特征两部分数据来源，而且能处理高维情况，是对基础模型的拓展尝试，丰富了基础模型的内涵。

1.2 文献综述

目前，进行癌症亚组识别主要分为传统医学专家检测和模型识别两类方法，前者更加准确但成本高效率低，依赖专家的经验知识。随着计算机运算能力的提升以及机器学习深度学习算法的广泛应用，后者可以依据更多的数据，给出相对准确且高效的结果，本研究将聚焦模型识别方法，针对已有癌症亚组识别以及亚组结构探究的研究进行梳理。癌症亚组识别关注于分类结果准确性，癌症亚组结构探究则偏重于探索癌症更细致分类的内在结构，结果可合理，解释性高。

1.2.1 亚组识别模型

有限混合模型 (FMM) McLachlan et al. (2019); Shalabh et al. (2008); Shen (2011)。有限混合模型假设样本来自于多个分布的加权平均，其中每一个分布对应一个亚组，通过求解有限混合模型可以计算出不同亚组的分布。EM 算法 (McLachlan et al. (2007)) 是求解广义线性有限混合模型的通用解法。有限混合模型对数据的分布没有特定的假设，可以根据实际数据情况进行调整，具有灵活性，广泛应用于各种领域和场景，Morinaga et al. (2004); Li et al. (2003) 利用有限混合模型进行文本主题建模，Tuma et al. (2013) 将其应用在市场划分中，Bermúdez et al. (2020) 用其解决保险索赔计数数据建模中出现的异质性问题。在医学领域中，Liu et al. (2020) 使用多响应变量有限混合模型寻找血癌治疗性生物标志物，Tohka et al. (2007) 使用神经影像数据使用有限混合模型进行体素分类，Morgan et al. (2014) 提出具有零膨胀泊松回归成分的有限混合模型解决精神分裂症的内表型异质性。可见，有限混合模型提出早，应用广，是解决异质性相关问题的可靠基模型。

有限混合模型也存在很多局限性。首先，使用 EM 算法求解计算成本高，耗时长，目标函数难以收敛到全局最大值点，收敛效果依赖于初始化策略 Michael et al. (2016); Panić et al. (2020)。事实上，在低特征维度情况下，混合模型的求解就是一项有挑战性的任务 McLachlan et al. (2019)，高维数据情况更加复杂，无论是高通量基因数据还是组织病理学图像，都通常伴随着高维特征，有限混合模型难以直接处理，McLachlan et al. (2019) 指出两种处理方法，一种是使用 EMMIX-GENE 程序 (McLachlan et al. (2002)) 选择对聚类有益的特征子集，另一种是惩罚方法 Städler et al. (2010); Khalili (2022)。此外，对于不同的分布族和亚组个数，有限混合模型参数未必可识别。文章 Khalili (2022) 指出，总的来说如果协变量方差较小，FMR 很可能是无法识别的，分布族的选择不仅依赖先验知识，也会影响模型参数可识别性，这都对有限混合模型的实际应用带来挑战。

近些年深度学习方法在生物医学领域也蓬勃发展，深度学习模型可以有效处理高维情况，在组学分析、生物医学信号处理和生物医学成像等方向得到广泛应用。Jaber et al. (2020) 使用 Inception 网络根据乳腺活检组织切片数据判断乳腺癌亚型，Acosta et al. (2022) 用 VGG 网络解决深部肿瘤内异质性问题，Gao et al. (2019) 更是针对癌症亚组分类问题提出了新的深度学习网络框架 deepCC，捕获不同亚型的分子生物学特征。深度学习框架优势在于可以方便融合多模态数据，解决高维问题，但主要局限性在于难以体现分类的层级结构，可解释性不强，而医学领域关注模型的可解释性，单纯的分类网络只能作为医生临床诊断的辅助工具，难以挖掘数据深层语义特征，发现新的更加细致的亚型推动相关疾病的研究。

1.2.2 亚组结构探究

亚组分类方法关注于分类准确率，将所有亚组，并没有关注到癌症亚组的内在结构，如组别之间的嵌套，重叠等。亚组结构相关研究不仅可以对已有亚组分类进行识别，更可以进一步探究更细致的分组，完善癌症亚组类别体系。如 Luo et al. (2022) 基于回归模型，分析重叠亚组之间的关系，Ren et al. (2022) 基于亚组的嵌套结构，使用组织病理学提取特征进行亚组识别。基于亚组结构的分类模型有更丰富的理论和实践意义。

事实上，癌症亚组的大组套小组层次结构是普遍存在的现象，以肺癌为例，根据 de Sousa et al. (2018); Marino et al. (2019)，肺癌在组织病理学上分为非小细胞肺癌 (NSCLC) (85%) 和小细胞肺癌 (SCLC) (15%)；非小细胞肺癌又可以进一步细分为肺腺癌 (40%)，肺鳞癌 (35%) 等亚型。乳腺癌的分类更为复杂 Roy et al. (2023)，根据雌激素或孕激素受体和人表皮生长因子 2 (ERBB2) 分子标志物的存在与否主要分为三类：激素受体阳性亚组 (70%)，HER2 过表达亚组 (15%) 和三阴性亚组 (15%)，激素受体阳性亚组可进一步细分为 Luminal A 型和 Luminal B 型，近期 Asleh et al. (2022) 才发现三阴性亚组可以进一步分成四种亚型。由此可见，在识别并探索癌症异质性问题中考虑分类的层次嵌套结构是必要的。Li et al. (2023) 利用癌症组别的嵌套关系构建基于二叉树结构的层次模型应用在不同亚组治疗效果的问题上来探索潜在分布的异质性，Ren et al. (2022); Im et al. (2022) 构造层次模型，利用组织病理学图像特征识别癌症亚组的大小组嵌套问题，大组依据特征为图像

总体特征，小组依据特征为图像局部细节特征，在肺癌数据上验证其有效性，为其他复杂癌症提供新思路。

综上，考虑癌症亚组层次结构是必要的，癌症亚组大组套小组模型已被证实可行有效，但当前研究仅限于低维数据情况，且数据依据多来自于单一的组织病理学图像特征，融合组织病理学图像特征和基因数据可以获得更多信息，Tran et al. (2021) 用组织病理学图像进行基因组推断，Chen et al. (2022) 融合组织病理学图像数据与基因序列数据进行泛癌分析，Ash et al. (2021); Shmatko et al. (2022) 使用基因数据和组织病理学图像特征配对数据研究。研究癌症亚组结构也可以融合两种数据来源。一些癌症依照组织病理学图像和基因分类是不同的，融合数据可以捕捉到更全面精准的信息。

1.3 本文创新点

本文研究重点就将针对癌症亚组的层次关系，基于有限混合回归模型 McLachlan et al. (2019); Shen (2011) (FMR)，施加多个 MCP 惩罚构建大组套小组的嵌套层次结构，利用不同层级的组织病理学图像特征识别癌症亚组，以较低的数据获取成本获取尽可能准确的癌症亚组判别结果，创新点具体如下：

1. 本研究在 FMR 基础模型中增加多个惩罚函数，构造大组套小组的层次嵌套结构，同时借助惩罚函数进行变量选择，适用于高维数据情况。
2. 研究融合基因数据和组织病理学图像数据，以组织病理学图像特征作为大组判断依据，基因数据作为小组更细节的分类特征，对复杂癌症亚组探索有借鉴意义。模型对两部分数据来源都支持高维情况，应用范围更广。

1.4 文章框架

本文文章结构如下：第一章介绍研究选题背景，选题意义，创新点以及着重解决的问题；第二章模回顾介绍所使用到的模型理论，包括有限混合模型的基础形式，稀疏惩罚函数，模型评估准则；第三章构建模型，介绍如何使用 ADMM 对所构建模型进行求解，明确算法框架与流程；第四章进行模拟实验，测试在不同数据中所用模型和对比方法的表现差异，调整数据噪音，类别平衡情况，信号强度等，全方位进行模型对比；第五章进行实证分析，观察所用模型在真实数据中的表现；第六章是总结和展望，总结本研究提出方法的优劣势，给出未来改进方向。

2 模型理论介绍

2.1 有限混合回归模型

2.1.1 基本形式

有限混合模型 (Finite Mixture Model) 是一个大的概念, 包括了有限混合回归, 有限混合聚类, 有限混合分布估计等。其中, 有限混合回归 (Finite Mixture Regression, FMR) 结合了回归分析和有限混合模型的思想, 基本思想为总体数据集中存在不同的回归关系, 而不是假定整个数据集符合单一的回归方程。设 Y 为响应变量, $x \in \mathbb{R}^p$ 为与响应变量相关的协变量, 记 $\mathcal{G} = \{f(y; \theta, \phi); (\theta, \phi) \in \Theta \times (0, \infty)\}$ 为一个参数分布族, 其中 $\Theta \subset \mathbb{R}$, ϕ 为离散参数, 则如果给定 \mathbf{x} 后 y 的条件分布满足

$$f(y; \mathbf{x}, \Psi) = \sum_{k=1}^K \pi_k f(y; \theta_k(\mathbf{x}), \phi_k) \quad (2.1)$$

则称 (\mathbf{x}, Y) 服从 K 阶 FMR 模型。其中 $\theta_k(\mathbf{x}) = h(\mathbf{x}^T \beta_k)$, $k = 1, 2, \dots, K$, $h(\cdot)$ 为连接函数; $\Psi = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_K, \phi, \pi)$, β_k 为第 k 个亚组的回归参数, π 为样本来自各亚组的概率, 满足 $\pi_k > 0$ 且 $\sum_{k=1}^K \pi_k = 1$ 。FMR 常选用的分布族如正态分布, 泊松分布, 二项分布等, 亚组个数 K 可以作为先验知识直接给定, 也可以基于数据情况进行计算和组别压缩。

2.1.2 模型可识别性

统计学中, 可识别性是模型的一个重要属性。一个模型是可识别的, 那么其参数跟观察变量的概率分布的映射是一一对应的, 估计有唯一真值。根据 Khalili (2022), FMR 模型是否可识别有三个主要的影响因素: (1) 分布族的选择。在一些分布族中有可能找到两组参数向量得到相同的 y 密度函数 (2) 亚组个数 K 的选择。Shalabh et al. (2008) 指出对于混合二项分布 $B(\pi, n)$, 模型可识别的充要条件是 $T \geq 2K - 1$ 。(3) 协变量矩阵。与普通的回归模型不同, FMR 中满秩矩阵并不能保证模型可识别性, 如果协变量变异性很小, 模型有可能不可识别。Shalabh et al. (2008) 中定理 1 给出 FMR 模型可识别性的充分条件。

值得注意的是, 经典有限混合模型的可识别性未必表明相应的 FMR 模型的可识别性。如有限混合模型 $\sum_{k=1}^K \pi_k \phi(y; \mu_k, \sigma_k^2)$ 是可识别的, 但当 μ_k 是 \mathbf{x} 的函数时, 模型未必可识别。但当分布选择为正态分布时, 只要适当处理重复观测样本就可保证模型可识别性 Shalabh et al. (2008)。特别地, 当样本独立, 且均为连续性变量是, 正态分布的有限混合回归模型是可识别的。本研究使用数据符合这样的情况。

2.2 变量选择方法

对于模型 2.1，一个自然的求解思路是最大化对数似然 2.2

$$l_n(\Psi) = \sum_{i=1}^n \log_{Y_i}(y_i) = \sum_{i=1}^n \log \left\{ \sum_{k=1}^K \pi_k f(y_i; \theta_k(\mathbf{x}_i), \phi_k) \right\}. \quad (2.2)$$

变量选择的目的是选择协变量中真正对响应变量有影响的子集，简化模型，选择真正有用的协变量子集。若记 s_k 表示第 k 个亚组中真实回归系数为 0 的协变量子集，可以发现，随着 s_k 的增大，对数似然函数也会增加，但此时模型学习到的不是亚组模式而是噪声，会出现过拟合的问题。随着亚组个数和数据维度的增加，这种现象会更加严重，仅使用对数似然函数作为最大化的目标是不合适的，需要引入限制模型复杂度的惩罚项。

控制模型复杂度的经典方法是基于信息量的惩罚，如 AIC, BIC 准则，但自变量维度较高时，变量选择就变成了一个复杂的组合问题。Khalili et al. (2007) 提出了惩罚的对数似然函数

$$pl_n(\Psi) = l_n(\Psi) - \sum_{k=1}^K \pi_k \sum_{j=1}^p p_n(\beta_{kj}; \lambda_{nk}) \quad (2.3)$$

其中 $p_n(\beta_{kj}; \lambda_{nk})$ 为 $|\beta_{kj}|$ 的非负单调增函数，对各个亚组中回归系数的惩罚权重与对应类别样本占比 π_k 成正比。惩罚函数通常有两个超参数 λ, γ ， $\lambda > 0$ 是正则化参数，控制惩罚力度，而 $\gamma \geq 0$ 用于控制惩罚函数的凹度，在非凸惩罚函数中常用。惩罚函数的选择多样，常用的惩罚方法有 LASSO, SCAD, MCP 等，以一维数据为例进行介绍。

2.2.1 LASSO

LASSO (The Least Absolute Shrinkage and Selection Operator, Tibshirani (1996)) 为 l_1 惩罚，一维情况表达式见 2.4。

$$P_\lambda(t) = \lambda|t| \quad (2.4)$$

和 l_2 惩罚岭回归相比，加入了 LASSO 惩罚项的回归模型可以处理高维数据中的变量选择问题，但由于不是连续可导的（在 0 处不可导），无法直接用梯度下降，牛顿法求解，可以使用数值方法进行计算，如坐标下降法，最小角回归法等，由于 LASSO 是凸的，使用数值计算方法一般会得到理想结果。

LASSO 在变量选择上是一致的，比子集选择方法更稳定，且能处理高维情况，即使在特征数多于样本数情况下依旧可以进行变量选择 Zhang et al. (2008)。然而，由于 L1 正则化的特性，LASSO 倾向于得到系数化的系数，所有特征都受到相同的 L1 惩罚，这可能导致对所有特征的系数进行相同程度的收缩，对于非零系数的估计结果是有偏的，Adaptive LASSO Huang et al. (2008) 改善了这一点，对不同系数进行不同程度的惩罚，系数的绝对值

越大，对其惩罚力度越低，可以更好适应数据特征，具有更好的变量选择性能，模型更加稳健。SCAD 和 MCP 也是针对 LASSO 有偏提出的解决方法。

2.2.2 非凸惩罚函数

SCAD (Smoothly Clipped Absolute Deviation, Fan et al. (2001)) 是一种非凸惩罚函数，相对于凸惩罚 LASSO，它可以得到更加稀疏的变量选择结果，一维情况下惩罚函数表达式见 2.5。

$$p_{\lambda, \gamma}(t) = \begin{cases} \frac{\lambda^2(\gamma+1)}{2} & |t| > \lambda\gamma \\ \frac{\lambda\gamma|t| - \frac{1}{2}(t^2 + \lambda^2)}{\gamma-1} & \lambda < |t| \leq \lambda\gamma \\ \lambda|t| & |t| \leq \lambda \end{cases} \quad (2.5)$$

其中 $\gamma > 2, \lambda \geq 0$ 。可以注意到，当 $|t| \leq \lambda$ ，SCAD 和 LASSO 重合，当 $\lambda < |t| \leq \lambda\gamma$ SCAD 为二次函数形式，随着 t 的增加惩罚增长越来越慢，到 $|t| = \lambda\gamma$ 是时增速减为 0， $|t| > \lambda\gamma$ 为常数惩罚。和 LASSO 相比，非凸惩罚函数引入更多参数来控制函数凹度，调参更加复杂，直接对 (γ, λ) 进行网格搜索效率低下。根据 Fan et al. (2001)， $\gamma \approx 3.7$ 时可以得到和广义交叉验证相似的模型，贝叶斯风险几乎达到最小值， λ 依旧需要由交叉验证进行选择。

MCP (Minimax Concave Penalty, Zhang (2010)) 与 SCAD 思想相似，在系数绝对值较大时不进行惩罚，可以得到更加准确的估计结果，具体表达形式见 2.6。

$$p_{\lambda, \gamma}(t) = \begin{cases} \lambda \left(|t| - \frac{t^2}{2\lambda\gamma} \right) & |t| < \gamma\lambda \\ \frac{\lambda^2\gamma}{2} & |t| \geq \gamma\lambda \end{cases} \quad (2.6)$$

其中 $\gamma > 1, \lambda \geq 0$ 。与 SCAD 相比，MCP 在 $t = 0$ 时与 LASSO, SCAD 重合，但 $|t| > 0$ 后惩罚力度直接开始线性衰减，直到 $|t| = \lambda\gamma$ 衰减为 0 而后保持不变。根据最大凹度的定义 2.7，MCP 最小化最大凹度，收缩路径更加平滑，并且能够保持较好的连续性。

$$\kappa = \sup_{0 < t_1 < t_2} \frac{\dot{P}(t_1; \lambda) - \dot{P}(t_2; \lambda)}{t_2 - t_1} \quad (2.7)$$

LASSO, SCAD, MCP 均有显示解，本研究采用 MCP 惩罚函数，主要针对 MCP 的解进行说明。以线性回归问题为例，设目标函数为 2.8，MCP 的显式解 $F(z \mid \lambda, \gamma)$ (firm thresholding operator) 见 2.9。

$$\mathcal{L}(x; \lambda) = \frac{1}{2n} \|\mathbf{y} - \mathbf{x}\beta\|_2^2 + p_{\lambda, \gamma}(\beta) \quad (2.8)$$

$$F(z | \lambda, \gamma) = \begin{cases} \frac{\gamma}{\gamma-1} S(z | \lambda) & \text{if } |z| \leq \gamma\lambda \\ z & \text{if } |z| > \gamma\lambda \end{cases} \quad (2.9)$$

其中 $z = x'y/n$ 表示未惩罚的 OLS 直接得到的解, $S(\cdot | \cdot)$ (soft thresholding operator) 定义为 2.10。当 $\gamma \rightarrow \infty$ 时, $F(z | \lambda, \gamma) \rightarrow S(z | \lambda)$, 由于 $S(z | \lambda)$ 为 LASSO 的显式解, 此时 MCP 与 LASSO 等价; 当 $\gamma \rightarrow 1$ 时, MCP 无限趋近于硬边界 (hard thresholding), 即 $|z| \leq \gamma\lambda$ 时施加无限大惩罚, 全部压为 0。MCP 得到的 firm thresholding 是介于 soft 和 hard thresholding 之间可以灵活调整的结果。

另外, 由图 2.2 可以发现, 当未惩罚的估计系数 $|z| < \lambda$ 时, 三种惩罚函数都可以将其压缩为 0, 当未惩罚的估计系数 $|z| > \gamma\lambda$ 时, LASSO 解的绝对值偏小, 而 SCAD 和 MCP 给出无偏结果。

$$S(x, t) = \text{sign}(x)(|x| - t)_+ = x \left(1 - \frac{t}{|x|}\right)_+ \quad (2.10)$$

考虑更一般的形式, 若目标函数可以写为 2.11, 对应解为 2.12。

$$\mathcal{L}(x; \lambda) = \frac{\theta}{2}(x - a)_2^2 + p_{\lambda, \gamma}(x) \quad (2.11)$$

$$F(x | \lambda, \gamma) = \begin{cases} \frac{S(a, \frac{\lambda}{\theta})}{1 - \frac{1}{\gamma\theta}} & \text{if } |a| \leq \gamma\lambda \\ a & \text{if } |a| > \gamma\lambda \end{cases} \quad (2.12)$$

式 2.9 可以由式 2.12 推得, 只需要另 $x = \beta, \theta = 1, a = x'y/n$ 即可。

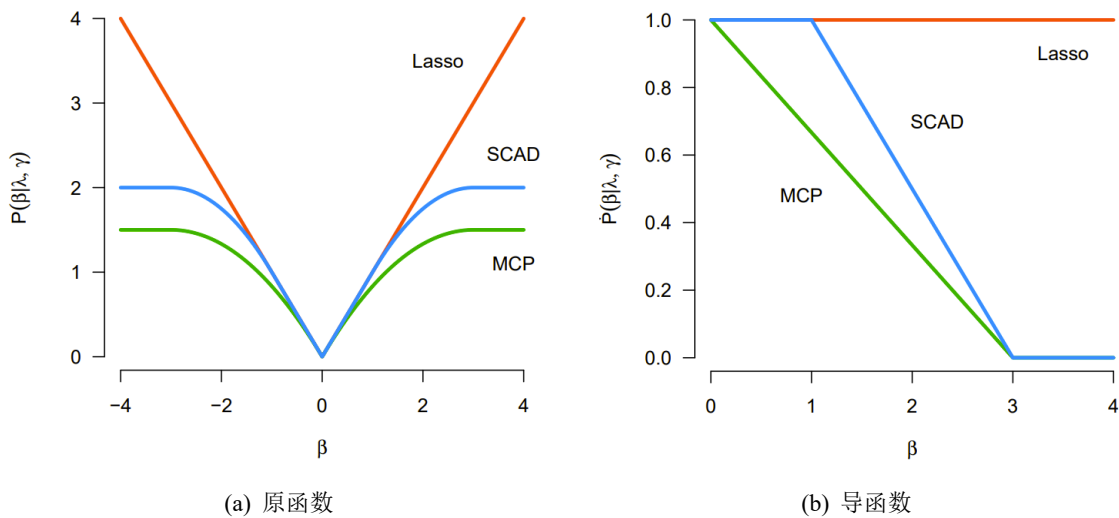


图 2.1 LASSO, SCAD, MCP 对比 Breheny (2016)

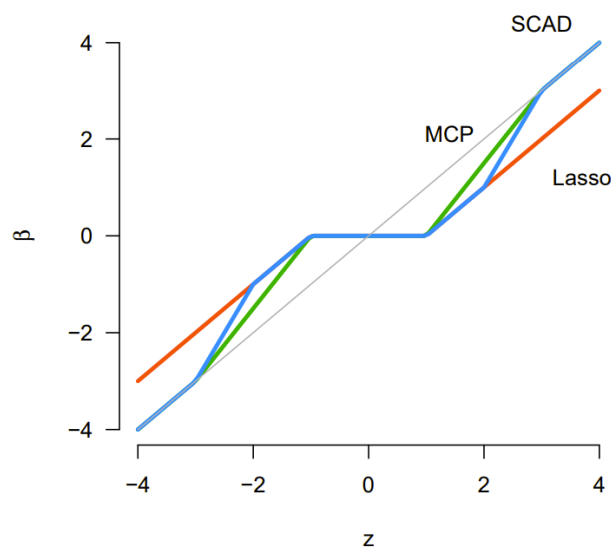


图 2.2 LASSO,SCAD,MCP 估计系数 β 与 OLS 解 z 的关系

以上基于惩罚的变量选择方法都包含奇异点 0，SCAD 和 MCP 都是非凸问题，无法直接使用传统梯度下降的方法。参数设置在一定条件下，SCAD 和 MCP 惩罚的回归问题可以保证为凸问题 Breheny et al. (2011)，为保证算法一致性，常用坐标下降方法进行求解。

2.3 数值计算方法

2.3.1 ADMM 优化算法

ADMM (Alternating Direction Method of Multipliers, Boyd et al. (2011)) 是一种迭代算法，通常用于解决凸优化问题，通常能够保证收敛到全局最优解或者局部最优解。而对于非凸优化问题，ADMM 的收敛性和解的质量则可能受到更多的影响，可能会陷入局部最优解或者收敛到鞍点，并不保证一定能够得到全局最优解，但绝大多数情况，ADMM 在处理复杂问题上能给出可行解。Zhang (2010) 在 MCP 惩罚的回归问题上使用 ADMM 算法进行求解，若要解决 MCP 惩罚的 FMR 问题，还需要结合 EM 算法实现，本节先介绍 ADMM 算法，EM 算法见 2.3.2。

2.3.1.1 基本形式

ADMM 解决的约束优化问题形式服从 2.13 的形式， x, z 表示自变量的两部分，实际应用时可以表示同一样本的两种数据来源，对应拉格朗日函数为 2.14，其中 y 表示对偶变量，也为拉格朗日乘子。

$$\begin{aligned}
 & \text{minimize} && f(x) + g(z) \\
 & \text{subject to} && Ax + Bz = c
 \end{aligned} \tag{2.13}$$

$$L(x, z, y) = f(x) + g(z) + y^T(Ax + Bz - c) \quad (2.14)$$

拉格朗日优化问题与原问题等价，使用 **dual ascent** 的方式进行求解，依次迭代更新 x, y 。和原问题 2.13 相比，将限制条件以连续函数的形式加入最小化的目标中，方便求导进行计算。进一步，引入增广拉格朗日函数 2.15。增广拉格朗日函数在拉格朗日函数的基础上加入惩罚项控制约束条件的力度，惩罚参数 $\tau > 0$ ，此时不再要求函数 f 的严格凸性与有限性，相较于拉格朗日函数直接求解更加稳健，其求解方法相同，只需要注意 x 更新步骤使用增广形式即可。

$$L_\tau(x, z, y) = f(x) + g(z) + y^T(Ax + Bz - c) + (\tau/2)\|Ax + Bz - c\|_2^2. \quad (2.15)$$

基于增广拉格朗日函数，ADMM 迭代算法主要包括以下几步

$$\begin{aligned}
 x^{k+1} &:= \underset{x}{\operatorname{argmin}} L_\tau(x, z^k, y^k) \\
 z^{k+1} &:= \underset{z}{\operatorname{argmin}} L_\tau(x^{k+1}, z, y^k) \\
 y^{k+1} &:= y^k + \tau(Ax^{k+1} + Bz^{k+1} - c)
 \end{aligned} \quad (2.16)$$

拉格朗日乘子 y 每次更新的步长为惩罚系数 τ ， x, z 在原目标 2.13 中地位是对称的，但在 ADMM 更新中有差别， x 的更新是基于前一轮的 z ，而当前轮次 z 的更新使用的是 x 本轮更新的结果。为了表达方便，令 $b = Ax + Bz - c$ ，有 2.17。

$$\begin{aligned}
 L_\tau(x, z, y) &= f(x) + g(z) + y^T(Ax + Bz - c) + (\tau/2)\|Ax + Bz - c\|_2^2 \\
 &= f(x) + g(z) + y^T b + (\tau/2)\|b\|_2^2 \\
 &= f(x) + g(z) + (\tau/2)\|b + u\|_2^2 - (\tau/2)\|u\|_2^2
 \end{aligned} \quad (2.17)$$

此时更新式 2.15 可以写为式 2.18，这就是 ADMM 标准化形式 (scaled form)，在实际应用中更加广泛。

$$\begin{aligned}
 x^{k+1} &:= \underset{x}{\operatorname{argmin}} \left(f(x) + (\tau/2) \|Ax + Bz^k - c + u^k\|_2^2 \right) \\
 z^{k+1} &:= \underset{z}{\operatorname{argmin}} \left(g(z) + (\tau/2) \|Ax^{k+1} + Bz - c + u^k\|_2^2 \right) \\
 u^{k+1} &:= u^k + Ax^{k+1} + Bz^{k+1} - c.
 \end{aligned} \quad (2.18)$$

其中 $u = y/\tau$ 表示标准化对偶变量。标准化与未标准化的形式是等价的，本研究使用标准化的版本进行计算。

2.3.1.2 收敛条件

根据文献 Boyd et al. (2011), 若 f, g 是凸函数, 且拉格朗日函数至少存在一个鞍点, 则 ADMM 算法收敛, 具体表现为残差收敛到 0, 目标函数收敛, 对偶变量收敛的良好性质。但是在 FMR 中, 函数通常是非凸的。文章 Wang et al. (2019) 证明了非凸函数使得 ADMM 收敛的条件, 但难以验证, 在实际应用中, 如果初值给的比较好, ADMM 算法可以在非凸问题上收敛到全局最优点, 如果初值不加以限制, 很难保证算法的性质。本研究中, 使用 FMR 计算得到的结果进行初始化, FMR 得到的结果没有层次特征, 也无法保证稀疏性, 但在此基础上进行 ADMM 计算有利于得到理想结果。

2.3.1.3 停止准则

停止准则指的是迭代 2.15 或 2.18 什么时候可以停止。首先需要定义两种残差, 在第 $k+1$ 轮迭代时, 定义 $r^{k+1} = Ax^{k+1} + Bz^{k+1} - c$ 为 **primal residual**, 指示原问题中约束条件的偏离程度, 保证 **primal feasibility**; $s^{k+1} = \tau A^T B (z^{k+1} - z^k)$ 为 **dual residual**, 表示对偶变量的偏离程度, 保证 **dual feasibility**。 r^{k+1} 的定义是直接的, s^{k+1} 的定义与最优点存在性条件相关。若原问题 2.13 存在全局最优点 (x^*, z^*) , 对应存在 (x^*, z^*, y^*) 使得拉格朗日函数 2.14 取得全局最小值。根据 **primal** 和 **dual feasibility** 的定义, 有式 2.19 和 2.20。

$$Ax^* + Bz^* - c = 0 \quad (2.19)$$

$$\begin{aligned} 0 &\in \partial f(x^*) + A^T y^* \\ 0 &\in \partial g(z^*) + B^T y^* \end{aligned} \quad (2.20)$$

其中 ∂ 表示次梯度。由于 (x^*, z^*, y^*) 为最小化式 2.15 得到的解, 假设当前为迭代中第 $k+1$ 轮, 结束当前轮满足停止体检, 2.15 对 z 求偏导, 则一定满足 2.21

$$\begin{aligned} 0 &\in \partial g(z^{k+1}) + B^T y^k + \tau B^T (Ax^{k+1} + Bz^{k+1} - c) \\ &= \partial g(z^{k+1}) + B^T y^{k+1} \end{aligned} \quad (2.21)$$

根据 ADMM 迭代步骤, 先更新 x , 而后是 z 最后是 y , 对 z 进行求导时 x, z 都使用 $k+1$ 轮最新结果, y 使用上一轮结果。对比 2.20 和 ?? 可知 $0 \in \partial g(z^*) + B^T y^*$ 总是满足的。同样, $k+1$ 轮 2.15 对 x 求偏导, 如 2.22

$$\begin{aligned} 0 &\in \partial f(x^{k+1}) + A^T y^k + \tau A^T (Ax^{k+1} + Bz^k - c) \\ \tau A^T B (z^{k+1} - z^k) &\in \partial f(x^{k+1}) + A^T y^{k+1}. \end{aligned} \quad (2.22)$$

为满足 **dual feasibility**, 需要 $\tau A^T B (z^{k+1} - z^k) \in 0$, 定义 $s^{k+1} = \tau A^T B (z^{k+1} - z^k)$ 方便观察收敛情况。实际计算过程中, r, s 都需要监控, 二者均无法完全等于零, 各自二范数小于提前设置的临界值即可判定算法收敛, 迭代停止。

2.3.2 EM 算法

EM 算法 (Expectation-Maximization Algorithm) 是一种迭代优化算法, 通常用于在含有隐变量的概率模型中估计模型参数。EM 算法的目标是通过迭代求解期望步骤 (E 步) 和最大化步骤 (M 步), 使得模型的似然函数达到局部最大化。FMR 模型中, 样本所属类别为隐变量, 满足 EM 算法的使用条件和场景, 常用于计算混合模型参数。EM 算法是解决有限混合模型的大框架, 前一小节介绍的 ADMM 算法主要用于解决 MCP 惩罚和后续构造模型层次带来的计算问题, 是 M 步的具体解决方案。

2.3.2.1 E 步

假设已知各个类别对应分布的参数, 模型中的变量则为各样本所属类别 $C_i = c_i, c_i \in \{1, 2, \dots, K\}$, 则样本属于 c_i 类的期望表示为 2.23, 观察到 $\sum_{c_i=1}^K q_{C_i}(c_i) = 1$ 且非负, 式 2.23 也是样本属于 C_i 的后验概率。

$$q_{C_i}^{(t+1)}(k) = \frac{\pi_k^{(t)} f_k(y_i; \mu_k)}{\sum_{k'=1}^K \pi_{k'}^{(t)} f_{k'}(y_i; \mu_{k'})} \quad (2.23)$$

2.3.2.2 M 步

参考 2.2, 现考虑其中对数似然部分引入隐变量 C 表示样本真实所属类别, 记 q_c 表示样本属于类别 c 的概率, 则对数似然函数可以改写为 2.24。其中不等关系由延森不等式可得, 不等号改变了优化目标, 从原现最大化目标 $\log p_Y(y)$ 变成其下界。

$$\begin{aligned}
 \log p_Y(y) &= \log \sum_{c=1}^K p_{Y,C}(y, c) \\
 &= \log E_{q_C} \left(\frac{p_{Y,C}(y, c)}{q_C(c)} \right) \\
 &\geq E_{q_C} \left(\log \frac{p_{Y,C}(y, c)}{q_C(c)} \right) \\
 &= E_{q_C} (\log_{Y,C}(y, c)) - E_{q_C} (\log q_C(c))
 \end{aligned} \quad (2.24)$$

注意此处 $p_Y(y) = \prod_{i=1}^n p_{Y_i}(y_i)$ 表示联合分布。由于 $E_{q_C} (\log q_C(c))$ 与类别参数无关, 若已知样本真实所属类别, 最大化 $\log p_Y(y)$ 可以转化为最大化 $E_{q_C} (\log_{Y,C}(y, c))$ 的问题, 将其进一步拆解为形式 2.25

$$\begin{aligned}
 E_{q_C} (\log_{Y,C}(y, c)) &= \sum_{i=1}^n \sum_{c_i=1}^K q_{C_i}(c_i) (\log \pi_{c_i} + \log f_{Y_i|C_i}(y_i)) \\
 &\propto \sum_{i=1}^n \sum_{c_i=1}^K q_{C_i}(c_i) \log f_{Y_i|C_i}(y_i)
 \end{aligned} \quad (2.25)$$

π_{c_i} 与更新类别分布参数无关，在 M 步可以忽略， $q_{C_i}(k)$ 在 E 步已计算得到，此时可以视为常数，只需要最大化 $\sum_{i=1}^n \sum_{c_i=1}^K q_{C_i}(k) \log f_{Y_i|C_i}(y_i)$ 即可。

3 模型与算法

3.1 模型形式

本研究的目标是构建适用于高维数据的层次模型解决癌症异质性识别问题。使用的基础模型为有限混合回归模型 FMR，使用 MCP 惩罚函数辅助构建模型的层次关系，同时也解决高维数据的问题，具体求解使用 ADMM-EM 算法。

3.1.1 层次模型构建

考虑 n 个独立样本，每个样本都有特征 X_i, Z_i 分别表示不同来源的特征，如 X_i 表示组织病理学图像特征， Z_i 表示基因组特征，其中 $X_i \in \mathbf{R}^p, Z_i \in \mathbf{R}^q, i \in 1, 2, \dots, n$ ，可以构建如式 3.1 所示异质性模型。不同癌症有不同的指示变量，如肺癌中，强制呼气第一秒容积（FEV1）和强制呼气容量（FVC）是重要的指标，虽不完全准确但是癌症临床诊断的重要依据，又如乳腺癌，癌症分类的定义就是依据雌激素受体（ER）、孕激素受体（PR）和人表皮生长因子受体 2（HER2）的表达情况，对应指标的水平重要程度不言而喻。这些重要指标通常与其他临床特征相关，线性关系普遍存在，模型 3.1 的形式是合理的。

$$y_i = X_i^\top \beta_i + Z_i^\top \alpha_i + \eta_{is} + \varepsilon_i \quad (3.1)$$

其中 $\beta_i = (\beta_{i1}, \dots, \beta_{ip})^\top, \alpha_i = (\alpha_{i1}, \dots, \alpha_{iq})^\top, \varepsilon_i$ 为噪声，假设服从期望为 0，方差为 σ_k 的正态分布， k 表示该样本所属类别。

为构造“大组套小组”嵌套关系的模型，引入类别个数参数 K_1, K_2 分别表示真实的大组和小组个数，根据假定，小组为大组的更细分类，以肺癌为例，肺癌可以大体分为小细胞癌，非小细胞癌，大组类别数 $K_1 = 2$ ，在更细层次，非小细胞肺癌又可以分为腺癌、鳞状细胞癌和大细胞癌等，小细胞癌无更细层次分分类，则小组类别数 $K_2 = 3 + 1 = 4$ 。记 \mathcal{H}_{k_1} 表示属于第 k_1 大类的小组角标，如图 3.1，则 y_i 的密度函数可以表示为 3.2。

$$\begin{aligned} f(y_i | X_i, Z_i) &= \sum_{k_1=1}^{K_1} \pi_{k_1} \sum_{k_2 \in \mathcal{H}_{k_1}} \frac{\pi_{k_2}}{\pi_{k_1}} f(y_i | X_i, Z_i, \beta_{k_1}, \alpha_{k_2}) \\ &= \sum_{k_2=1}^{K_2} \pi_{k_2} f(y_i | X_i, Z_i, \beta_{\mathcal{F}(k_2)}, \alpha_{k_2}) \end{aligned} \quad (3.2)$$

其中 $\mathcal{F}(\cdot)$ 为小组下标到大组下标的映射，若 $k_2 \in \mathcal{H}_{k_1}$ 则有 $\mathcal{F}(k_2) = k_1$ 。最终表达式只包含 K_2 而不包含 K_1 ，为方便表示，后文未特别说明 K 均指代 K_2 。实际上计算过程都以小组为单位，大组通过惩罚函数的设计将小组进行合并，更新过程不直接涉及 K_1 的取值。下面介绍惩罚函数的构造。

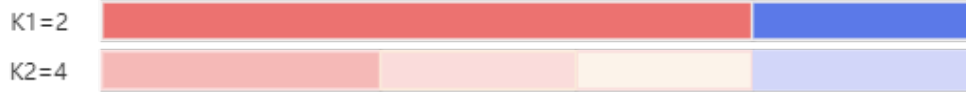


图 3.1 大组小组嵌套关系图示（肺癌）

原最大化对数似然的问题可以转化为最小化负对数似然，即式 3.3 的前半部分，后半部分表示关于系数 β, α 的惩罚函数，模型层次嵌套关系和对高维数据的处理方法都体现在其中，见 3.4。

$$\begin{aligned}
 \mathcal{L}(\beta, \alpha \mid \pi, X, y) &= -\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \log p_{Y_i}(y_i) + \mathcal{P}(\beta, \alpha) \\
 &\leq -\frac{1}{n} E_{q_C} (\log_{Y,C}(y, c)) + \mathcal{P}(\beta, \alpha) \\
 &= -\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^K q_{C_i}(k) (\log \pi_k + \log f_{Y_i|C_i}(y_i)) + \mathcal{P}(\beta, \alpha) \\
 &= -\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^K q_{C_i}(k) \left(C - \log \sigma_k - \frac{1}{2\sigma_k^2} (y_i - X_i^T \beta_k - Z_i^T \alpha_k)^2 \right) + \mathcal{P}(\beta, \alpha)
 \end{aligned} \tag{3.3}$$

负对数似然展开形式参考 2.25，由于假设 y 服从正态分布，故可以进一步展开，其中 C 表示常数项。

$$\begin{aligned}
 \mathcal{P}(\beta, \alpha) &= \sum_{k=1}^K \sum_{j=1}^p \text{pen}(|\beta_{kj}|, \lambda_1) + \sum_{k=1}^K \sum_{s=1}^q \text{pen}(|\alpha_{ks}|, \lambda_1) \\
 &\quad + \sum_{k < k'} \text{pen} \left(\sqrt{\|\beta_k - \beta_{k'}\|_2^2 + \|\alpha_k - \alpha_{k'}\|_2^2}, \lambda_2 \right) \\
 &\quad + \sum_{k < k'} \text{pen}(\|\beta_k - \beta_{k'}\|_2, \lambda_3)
 \end{aligned} \tag{3.4}$$

惩罚函数分为两部分，其中 pen 均表示 MCP 惩罚函数。

前半部分 $\sum_{k=1}^K \sum_{j=1}^p \text{pen}(|\beta_{kj}|, \lambda_1) + \sum_{k=1}^K \sum_{s=1}^q \text{pen}(|\alpha_{ks}|, \lambda_1)$ 控制系数的稀疏性， λ_1 越大，得到的系数估计结果越稀疏，有利于模型稳健性，提升计算效率。 β, α 均分组别，分维度各自进行稀疏惩罚，互不影响。惩罚函数后半部分是层次嵌套结构的关键，假设自变量 X 为大组划分的依据， Z 为小组划分的依据，则对于两个不同的小组 k, k' 需要保证只能出现三种情况：（1） $\beta_k = \beta_{k'}, \alpha_k = \alpha_{k'}$ 表示属于同一大组，同一小组；（2） $\beta_k = \beta_{k'}, \alpha_k \neq \alpha_{k'}$ 表示属于同一大组，但不属于同一小组；（3） $\beta_k \neq \beta_{k'}, \alpha_k \neq \alpha_{k'}$ 表示不属于同一大组，也不属于同一小组。 $\beta_k \neq \beta_{k'}, \alpha_k = \alpha_{k'}$ 表示不属于同一大组，但属于同一

小组，这与层次嵌套结构的假设相违背，应该避免这种情况发生。惩罚函数 3.4 后半部分又可以拆分为两部分，其中 $\sum_{k < k'} \text{pen} \left(\sqrt{\|\beta_k - \beta_{k'}\|_2^2 + \|\alpha_k - \alpha_{k'}\|_2^2}, \lambda_2 \right)$ 对两个类别的系数向量整体进行惩罚，被压缩为零表示两个小组实际是相同的类别，应该进行小组级别的合并， $\sum_{k < k'} \text{pen} (\|\beta_k - \beta_{k'}\|_2, \lambda_3)$ 仅惩罚 β ，即区分大组的系数，压缩为零表示两小组属于相同大组。 $\beta_k \neq \beta_{k'}, \alpha_k = \alpha_{k'}$ 的情况不可能出现，因为若 $\beta_k \neq \beta_{k'}$ 两项惩罚都不能压缩为 0， $\|\beta_k - \beta_{k'}\|_2$ 已经超出了压缩为 0 的临界值， $\sqrt{\|\beta_k - \beta_{k'}\|_2^2 + \|\alpha_k - \alpha_{k'}\|_2^2}, \lambda_2$ 自然也超过临界值， α_k 与 $\alpha_{k'}$ 的距离无法压缩为 0。

3.1.2 重参数化

在最小化目标函数之前，还有必要进行重参数化的操作。文献 Städler et al. (2010) 指出，分布的方差 σ^2 的准确估计在异质性模型中至关重要，然而，方差的估计会受到 MCP 惩罚参数的影响，具有尺度不变性的模型方便计算，性质更佳。尺度不变性在现有模型上的具体表现为若因变量扩大为以前的 a 倍，对应估计系数也应为以前的 a 倍。记

$$Y' = bY, \quad \beta' = a\beta, \quad \alpha' = a\alpha, \quad \sigma' = a\sigma \quad (a > 0) \quad (3.5)$$

若满足尺度不变性， y, β, α, σ 和 $y', \beta', \alpha', \sigma'$ 带入 3.3 结果应相同，但 MCP 惩罚项的引入破坏了尺度不变性。现定义 $\beta_k \leftarrow \beta_k / \sigma_k, \alpha \leftarrow \alpha_k / \sigma_k, \rho_k \leftarrow 1 / \sigma_k$ ，可以解决这个问题 Städler et al. (2010)。经过整理，待最小化的目标函数最终表示为 3.6，需要注意的是，此时 β_k 与 α_k 是 3.3 中系数除以 σ_k 的结果，为表示简单依旧保留符号形式。

$$\begin{aligned}
 \mathcal{L}(\beta, \alpha \mid \pi, X, y) = & \frac{1}{2n} \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^K q_{C_i}(k) (y_i \rho_k - X_i^T \beta_k - Z_i^T \alpha_k)^2 \\
 & + \sum_{k=1}^K \sum_{j=1}^p \text{pen} (|\beta_{kj}|, \lambda_1) + \sum_{k=1}^K \sum_{s=1}^q \text{pen} (|\alpha_{ks}|, \lambda_1) \\
 & + \sum_{k < k'} \text{pen} \left(\sqrt{\|\beta_k - \beta_{k'}\|_2^2 + \|\alpha_k - \alpha_{k'}\|_2^2}, \lambda_2 \right) \\
 & + \sum_{k < k'} \text{pen} (\|\beta_k - \beta_{k'}\|_2, \lambda_3)
 \end{aligned} \quad (3.6)$$

$\mathcal{L}(\beta, \alpha)$ 表示给定各个类别占比 π ，自变量 X, Z 和因变量 y 时关于系数的似然函数。

3.2 模型求解

为最小化目标函数 3.6，采用 EM+ADMM 算法的方式进行求解。在 E 步，更新每个样本真实所属类别的后验概率，更新式同 2.23，在 M 步使用 ADMM 算法更新参数。最小化

3.6 的问题可以转化为 3.7 的约束优化问题。

$$\begin{aligned}
 \min \quad \mathcal{L}(\beta, \alpha) = & \frac{1}{2n} \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^K q_{C_i}(k) (y_i \rho_k - X_i^T \beta_k - Z_i^T \alpha_k)^2 \\
 & + \sum_{k=1}^K \sum_{j=1}^p \text{pen}(|\beta_{kj}|, \lambda_1) + \sum_{k=1}^K \sum_{s=1}^q \text{pen}(|\alpha_{ks}|, \lambda_1) \\
 & + \sum_{k < k'} \text{pen} \left(\sqrt{\|v_{kk'}\|_2^2 + \|w_{kk'}\|_2^2}, \lambda_2 \right) \\
 & + \sum_{k < k'} \text{pen}(\|v_{kk'}\|_2, \lambda_3) \\
 \text{s.t.} \quad & v_{kk'} = \beta_k - \beta_{k'} \\
 & w_{kk'} = \alpha_k - \alpha_{k'}
 \end{aligned} \tag{3.7}$$

记与 β, α 相关的项为 $f(\beta, \alpha)$, v, w 相关项为 $g(v, w)$, 3.7 对应的增广拉格朗日函数为 3.8。其中 $\xi_{kk'}, \zeta_{kk'}$ 为拉格朗日乘子, τ 为惩罚参数。

$$\begin{aligned}
 \mathcal{L}(\beta, \alpha, u, v, \xi, \zeta) = & f(\beta, \alpha) + g(v, w) \\
 & + \sum_{k < k'} \xi_{kk'}^T (\beta_k - \beta_{k'} - v_{kk'}) + \frac{\tau}{2} \sum_{k < k'} \|\beta_k - \beta_{k'} - v_{kk'}\|_2^2 \\
 & + \sum_{k < k'} \zeta_{kk'}^T (\alpha_k - \alpha_{k'} - w_{kk'}) + \frac{\tau}{2} \sum_{k < k'} \|\alpha_k - \alpha_{k'} - w_{kk'}\|_2^2
 \end{aligned} \tag{3.8}$$

为了方便计算, 进一步将上式的求和形式改写为长向量及矩阵计算的形式 3.9。记 $\xi = (\xi_{kk'}^T, k < k')^T \in \mathbb{R}^{\frac{K(K-1)}{2}p \times 1}$, $\zeta = (\zeta_{kk'}^T, k < k')^T \in \mathbb{R}^{\frac{K(K-1)}{2}q \times 1}$, $H_1 = \varepsilon \otimes I_p \in \mathbb{R}^{\frac{K(K-1)}{2}p \times Kp}$, $H_2 = \varepsilon \otimes I_q \in \mathbb{R}^{\frac{K(K-1)}{2}q \times Kq}$, $\varepsilon = \{(e_k - e_{k'}), k < k'\}^T$. $e_k \in \mathbb{R}^{K \times 1}$ 为独热向量, 除了第 k 个元素为 1 外, 其他元素都为 0; I_p, I_q 分别表示维度为 $p \times p, q \times q$ 的单位对角阵。

$$\begin{aligned}
 \mathcal{L}(\beta, \alpha, u, v, \xi, \zeta) = & f(\beta, \alpha) + g(v, w) \\
 & + \frac{\tau}{2} \|H_1 \beta - v + \xi\|_2^2 - \frac{\tau}{2} \|\xi\|_2^2 \\
 & + \frac{\tau}{2} \|H_2 \alpha - w + \zeta\|_2^2 - \frac{\tau}{2} \|\zeta\|_2^2
 \end{aligned} \tag{3.9}$$

若使用标准化的 ADMM，分别记 ξ, ζ 为上式中的 $\xi/\tau, \zeta/\tau$ ，目标函数最终确定为 3.10。

$$\begin{aligned}
 \mathcal{L}(\beta, \alpha, u, v, \xi, \zeta) = & \frac{1}{2n} \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^K q_{C_i}(k) (y_i \rho_k - X_i^T \beta_k - Z_i^T \alpha_k)^2 \\
 & + \sum_{k=1}^K \sum_{j=1}^p \text{pen}(|\beta_{kj}|, \lambda_1) + \sum_{k=1}^K \sum_{s=1}^q \text{pen}(|\alpha_{ks}|, \lambda_1) \\
 & + \sum_{k < k'} \text{pen}(\|u_{kk'}\|_2, \lambda_2) + \sum_{k < k'} \text{pen}(\|v_{kk'}\|_2, \lambda_3) \\
 & + \frac{\tau}{2} \|H_1 \beta - v + \xi\|_2^2 - \frac{\tau}{2} \|\xi\|_2^2 \\
 & + \frac{\tau}{2} \|H_2 \alpha - w + \zeta\|_2^2 - \frac{\tau}{2} \|\zeta\|_2^2
 \end{aligned} \tag{3.10}$$

3.2.1 参数更新

在 EM 算法的 M 步参数迭代更新，根据 ADMM 的计算流程，迭代更新步骤如 3.11，依次进行更新，直到符合停止条件或达到最大迭代轮次限制。拉格朗日乘子的更新简单直观，下面主要针对 $\beta, \alpha, v, w, \rho$ 的更新进行推导。

$$\begin{aligned}
 (\beta^{(t+1)}, \alpha^{(t+1)}) &= \arg \min_{(\beta, \alpha, \gamma)} \mathcal{L}(\rho^{(t)}, \beta, \alpha, v^{(t)}, w^{(t)}, \xi^{(t)}, \zeta^{(t)}) \\
 (v^{(t+1)}, w^{(t+1)}) &= \arg \min_{(v, w)} \mathcal{L}(\rho^{(t)}, \beta^{(t+1)}, \alpha^{(t+1)}, v, w, \xi^{(t)}, \zeta^{(t)}) \\
 \rho^{(t+1)} &= \arg \min_{\rho} \mathcal{L}(\rho, \beta^{(t+1)}, \alpha^{(t+1)}, v^{(t+1)}, w^{(t+1)}, \xi^{(t)}, \zeta^{(t)}) \\
 \xi_{kk'}^{(t+1)} &= \xi_{kk'}^{(t)} + \beta_k^{(t+1)} - \beta_{k'}^{(t+1)} - v_{kk'}^{(t+1)} \\
 \zeta_{kk'}^{(t+1)} &= \zeta_{kk'}^{(t)} + \alpha_k^{(t+1)} - \alpha_{k'}^{(t+1)} - w_{kk'}^{(t+1)}
 \end{aligned} \tag{3.11}$$

3.2.1.1 π 的更新

在迭代还未开始之前， π_k 各个类别的占比估计，若几乎没有先验信息，则初始化为 $\pi_k = 1/K$ 。

3.2.1.2 β, α 的更新

惩罚函数 3.4 对于 β, α 是分组别单位进行惩罚，首先以第 k 组 β_k 中的第 j 个分量 β_{kj} 为例进行计算。将标准化增广拉格朗日函数 3.10 中与 β_{kj} 相关的项提取出来，记为 $\mathcal{L}(\beta_{kj})$ 3.12。表达式中包括针对 $|\beta_{kj}|$ 的 MCP 惩罚，无法直接求导计算结果，将其构造为 MCP 解

2.12, 即 $\theta/2 (\beta_{kj} - a)^2 + \text{pen}(\beta_{kj}, \lambda)$ 的形式, 方便直接得到计算结果。

$$\begin{aligned}
 \mathcal{L}(\beta_{kj}) &= \frac{1}{2n} \sum_{i=1}^n q_{C_i}(k) (y_i \rho_k - X_i^T \beta_k - Z_i^T \alpha_k)^2 + \text{pen}(|\beta_{kj}|, \lambda_1) + \frac{\tau}{2} \|H_1 \beta - v + \xi\|_2^2 \\
 &= \frac{1}{2n} (l_{kj} \beta_{kj}^2 - 2u_{kj} \beta_{kj}) + \frac{\tau}{2} (l'_{kj} \beta_{kj}^2 - 2u'_{kj} \beta_{kj}) + \text{pen}(|\beta_{kj}|, \lambda_1) + C(\beta_{kj}) \\
 &= \frac{1}{2} (L_{kj} \beta_{kj}^2 - 2U_{kj} \beta_{kj}) + \text{pen}(|\beta_{kj}|, \lambda_1) + C(\beta_{kj}) \\
 &= \frac{L_{kj}}{2} \left(\beta_{kj} - \frac{U_{kj}}{L_{kj}} \right)^2 + \text{pen}(|\beta_{kj}|, \lambda_1) + C(\beta_{kj})
 \end{aligned} \tag{3.12}$$

符号解释见 3.13

$$\begin{cases}
 l_{kj} = \tilde{X}_j^T W_k \tilde{X}_j \\
 u_{kj} = \tilde{X}_j^T W_k (\rho_k y - X_{(-j)} \beta_{k(-j)} - Z \alpha_k) \\
 l'_{kj} = (H_1^T H_1)_{kj, kj} \\
 u'_{kj} = (H_1^T (v - \xi))_{kj} - \beta_{(-kj)}^T (H_1^T H_1)_{kj, (-kj)} \\
 L_{kj} = \frac{1}{n} l_{kj} + \tau l'_{kj} \\
 U_{kj} = \frac{1}{n} u_{kj} + \tau u'_{kj}
 \end{cases} \tag{3.13}$$

其中 $W_k = \text{diag}(q_{C_1}(k), \dots, q_{C_n}(k))$, $\tilde{X}_j \in \mathbf{R}^{n \times 1}$ 表示 X 的第 j 列, $X_{(-j)} \in \mathbf{R}^{n \times (p-1)}$ 表示 X 除去第 j 列以外的部分, 其余符号角标含义与此相似。对比 3.12 与 MCP 一般问题的形式 2.11 $\frac{\theta}{2}(x - a)^2 + p_{\lambda, \gamma}(x)$, $\theta = L_{kj}$, $a = U_{kj}/L_{kj}$, 带入 MCP 一般解的形式, 可以很容易得到 β_{kj} 的更新式 3.14。

$$\beta_{kj} = \begin{cases} \frac{S\left(\frac{U_{kj}}{L_{kj}}, \frac{\lambda}{L_{kj}}\right)}{1 - \frac{1}{aL_{kj}}} = \frac{S(U_{kj}, \lambda)}{L_{kj} - \frac{1}{a}} & \text{if } \left| \frac{U_{kj}}{L_{kj}} \right| \leq a\lambda \\ \frac{U_{kj}}{L_{kj}} & \text{if } \left| \frac{U_{kj}}{L_{kj}} \right| > a\lambda \end{cases} \tag{3.14}$$

当目标函数不包括 MCP 惩罚时, u_{kj}/l_{kj} 就是 OLS 的解, 加入 MCP 惩罚后, 惩罚的基准值为 U_{kj}/L_{kj} , 在 OLS 解的基础上受惩罚系数 τ 的影响。其中 L_{kj} 作为分母不可取零, 实际计算中几乎不可能严格取 0, 不需要进行特别操作。至此已经得到第 k 个类别 X 的第 j 个系数分量 β_{kj} 的更新式, 依次更新各个组别各个分量即可。对于 Z 的系数 α , 计算完全相似, 不再详细展开。

3.2.1.3 v, w 的更新

以 $v_{kk'}$ 为例, $v_{kk'} = \beta_k - \beta_{k'prime}$ 定义为两个组别的系数差各自进行惩罚, 故 v, w 的更新也要以组别为单位, 无法直接更新 v, w 向量。从 3.10 中提取 $v_{kk'}, w_{kk'}$ 相关的项如 3.15。

$$\begin{aligned}
 \mathcal{L}(v_{kk'}, w_{kk'}) = & \sum_{k < k'} \text{pen}(\|u_{kk'}\|_2, \lambda_2) + \sum_{k < k'} \text{pen}(\|v_{kk'}\|_2, \lambda_3) \\
 & + \frac{\tau}{2} \|H_1\beta - v + \xi\|_2^2 + \frac{\tau}{2} \|H_2\alpha - w + \zeta\|_2^2
 \end{aligned} \tag{3.15}$$

记

$$\begin{cases} \overline{v_{kk'}} = \beta_k - \beta_{k'} + \xi_{kk'} \\ \overline{w_{kk'}} = \alpha_k - \alpha_{k'} + \zeta_{kk'} \end{cases} \tag{3.16}$$

$$\begin{cases} u_{kk'} = (v_{kk'}^T, w_{kk'}^T)^T \\ \overline{u_{kk'}} = (\overline{v_{kk'}}^T, \overline{w_{kk'}}^T)^T \end{cases} \tag{3.17}$$

最小化 3.15 得到 $v_{kk'}, w_{kk'}$ 的更新式, 分为四种情况, 推导细节见附录。 $\|\overline{u_{kk'}}\|_2$ 影响大组和小组共同的压缩情况, $\|\overline{v_{kk'}}\|_2$ 仅影响大组的压缩情况。第一种情况均为压缩; 第二种情况下 $v_{kk'}, w_{kk'}$ 进行相同比例的压缩; 第三种情况表示 β 组间差异小, 应进行大组压缩, 而 α 组间差异大, 小组不必压缩; 第四种情况是前三种的余集, 使用局部二次近似的方法进行计算。

1. 若 $\|\overline{u_{kk'}}\|_2 > a\lambda_2$ 且 $\|\overline{v_{kk'}}\|_2 > a\lambda_3$, 则 $w_{kk'} = \overline{w_{kk'}}$, $v_{kk'} = \overline{v_{kk'}}$;
2. 若 $\|\overline{u_{kk'}}\|_2 \leq a\lambda_2$ 且 $\frac{(1 - \lambda_2/(\tau\|\overline{u_{kk'}}\|_2))_+}{1 - 1/(a\tau)} \|\overline{v_{kk'}}\|_2 > a\lambda_3$,
 则 $w_{kk'} = \frac{(1 - \lambda_2/(\tau\|\overline{u_{kk'}}\|_2))_+}{1 - 1/(a\tau)} \overline{w_{kk'}}$, $v_{kk'} = \frac{(1 - \lambda_2/(\tau\|\overline{u_{kk'}}\|_2))_+}{1 - 1/(a\tau)} \overline{v_{kk'}}$;
3. 若 $\|\overline{w_{kk'}}\|_2^2 + \left(\frac{(1 - \lambda_3/(\tau\|\overline{v_{kk'}}\|_2))_+}{1 - 1/(a\tau)}\right)^2 \|\overline{v_{kk'}}\|_2^2 > (a\lambda_2)^2$ 且 $\|\overline{v_{kk'}}\|_2 \leq a\lambda_3$,
 则 $w_{kk'} = \overline{w_{kk'}}$, $v_{kk'} = \frac{(1 - \lambda_3/(\tau\|\overline{v_{kk'}}\|_2))_+}{1 - 1/(a\tau)} \overline{v_{kk'}}$;
4. 否则, $w_{kk'} = \frac{\overline{w_{kk'}}}{1 + \frac{\text{pen}'(u_{kk'}, \lambda_2)}{\tau\|u_{kk'}\|_2}}$, $v_{kk'} = \frac{\overline{v_{kk'}}}{1 + \frac{\text{pen}'(u_{kk'}, \lambda_2)}{\tau\|u_{kk'}\|_2} + \frac{\text{pen}'(v_{kk'}, \lambda_3)}{\tau\|v_{kk'}\|_2}}$

3.2.1.4 ρ 的更新

3.10 中与 ρ_k 相关的只有负对数似然项, 记为 3.18。

$$\mathcal{L}(\rho_k) = \frac{1}{2n} \sum_{i=1}^n q_{C_i}(k) \left[(y_i \rho_k - X_i^T \beta_k - Z_i^T \alpha_k)^2 - 2 \ln \rho_k \right] \tag{3.18}$$

3.18 关于 ρ_k 是连续的凸函数，可以令其导数为零 $\partial \mathcal{L}(\rho_k) / \partial \rho_k$ 3.19 计算 $\mathcal{L}(\rho_k)$ 的最小值点，得到 ρ_k 的更新式。

$$\begin{aligned}
 \rho_k (y^T W_k y) - y^T W_k (X \beta_k + Z \alpha_k) - (1_n^T W_k 1_n) / \rho_k &= 0 \\
 (y^T W_k y) \rho_k^2 - (y^T W_k (X \beta_k + Z \alpha_k)) \rho_k - (1_n^T W_k 1_n) &= 0
 \end{aligned} \tag{3.19}$$

根据二项函数求解公式，得到 ρ_k 的更新公式为

$$\rho_k = \frac{-B + \sqrt{B^2 - 4AC}}{2A} \tag{3.20}$$

其中 $A = y^T W_k y$, $B = -y^T W_k (X \beta_k + Z \alpha_k)$, $C = -1_n^T W_k 1_n$, 根号内 $B^2 - 4AC = (1_n^T W_k (X \beta_k + Z \alpha_k))^2 + 4n (y^T W_k y)^2 (1_n^T W_k 1_n)$ 必然大于零，式子 3.20 总存在。

实际计算中还要注意两点。首先，根据 $\rho_k = 1/\sigma_k$ 的定义， ρ_k 需要严格非负，由于 $1_n^T W_k (X \beta_k + Z \alpha_k)$ 的符号与数据有关，无法确定 3.20 无法保证正定性，参数初始化给定较差结果时有可能会出现 ρ_k 更新无效的情况，此时应保留上一轮 ρ_k 继续计算。另一方面，也有可能出现结果过大情况， ρ_k 过大表示分布的方差过小，后续计算样本所属类别概率 $q_{C_i}(k)$ 会出现 0 值情况，不利于计算，真实分布几乎退化是需要避免的错误结果，可以给 ρ_k 设置截断值，超过这个值就截断为常数，临界值需要根据 y 的真实分布进行估计。

3.2.2 初值策略

由于优化目标是非凸的，此时初值的设置非常重要，待初始化的参数有 $\beta_k, \alpha_k, \rho_k, \pi_k, q_{C_i}$ 。系数 β_k, α_k 有三种初值策略：全零初始化，随机初始化，基于其他算法计算结果的初始化。由于目标函数非凸，算法对初值敏感，初值越接近真实值最终收敛的效果接近全局最优点，故优先考虑使用不加惩罚的 FMR 结果作为初值，FMR 直接得到的结果虽然不满足层次嵌套关系，也无法适用于高维数据，但在真值附近，相比全零估计和随机初始化有利于目标函数的收敛。实际操作中用 R 语言中 ‘flexmix’ 包进行计算。但 FMR 计算效率较低，数据维度过高时难以处理，当出现 FMR 求解初始化失败情况时可选用随机初始化作为替代方案。

根据 EM 算法中 E 步的计算公式 2.23，在初始化 β_k, α_k 后可以直接得到 $q_{C_i}(k)$ 第一轮取值，但这样做可能会放大系数估计不准确带来的影响，原本系数估计的偏差通过多轮迭代即可收敛，现在经 2.23 计算后 q_{C_i} 的分布更加偏离真实结果，收敛速度会更慢，还更有可能收敛到局部最小值点。与其得到错误的分布，不如使用均匀分布进行初始化，再在此基础上加上随机扰动项，如 $q_{C_i}(k) = 1/K + N(0, \sigma_q^2)$, $k = 1, \dots, K, i = 1, \dots, n$ 。另外 Städler et al. (2010) 经实验证明更有效的 q_{C_i} 初始化方案，即先将所有样本进行随机归类，假设第 i 个样本点被随机归为第 k 类，那么可以令 $q_{C_i}(k) = 0.9, q_{C_i}(k') = 0.1, k' = 1, 2, \dots, K, k' \neq k$ ，再进行标准化，满足 $\sum_{k=1}^K q_{C_i}(k) = 1$ 。为增加模型的稳健性，也可以在此基础上增加一定的随机误差项后再进行标准化。

3.2.3 组别压缩

目标函数 3.10 中的 K 是预先给定的超参数，表示数据可以划分的小组的个数，实际情况很难知道真实组别个数是多少，给定 K 时需要根据对问题的经验给定组别小组个数的上界，而后再根据计算结果进行组别的压缩，得到精简而准确的结果。如在肺癌的例子中，当前已知小组个数至少是 4，可以给定 $K = 6$ 进行计算。当算法收敛后，相近的组别合并为一组，确定组数后应重新对模型进行拟合，得出更准确的件计算结果。

3.2.4 算法流程总结

综上，本研究对于适用于高维数据的层次嵌套异质性模型算法流程汇总为 1。

3.3 模型选择与评估

模型涉及超参主要包括三个 MCP 惩罚函数的惩罚力度 $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \tau$ ， λ_1, τ 根据系数稀疏性的先验知识和已有研究可以快速确定，主要调整参数为层次嵌套结构相关惩罚力度 λ_2, λ_3 ，可以使用 BIC-type 准则帮助调参。Ren et al. (2022) 提出适用于层次嵌套惩罚结构的 BIC 准则，Ren et al. (2021) 给出 FMR+ 惩罚结构的模型 BIC 准则，将两者思想结合，得到 BIC-type 准则如 3.21

$$BIC = -\frac{2}{n} \sum_{i=1}^n \log \left\{ \sum_{k=1}^{\hat{K}_2} q_{C_i}(k) f_k(y_i; x_i, z_i) \right\} + \frac{C_n}{n} \log n(\hat{K}_1 p + \hat{K}_2 q) \quad (3.21)$$

其中 $C_n = \log \{n(p+q)\}$ 为常数项， \hat{K}_1, \hat{K}_2 分别表示估计出的大组与小组个数。结合该模型选择指标，通过网格搜索的方法，可以选择出最适合当前数据的一组参数，进一步得到组别压缩结果。

进行模型评估时，还可以使用 SC 指标 (subgroup-consistency) 3.22。假设有三个样本， $i = 1, 2$ 的样本属于第一类， $i = 3$ 样本属于第二类的情况和 $i = 1, 2$ 的样本属于第二类， $i = 3$ 样本属于第一类实际是等价的，模型表现取决于相同的样本是否归为同一类，类别序号的绝对取值并不重要，SC 指标很好的解决了这个问题。

$$\begin{aligned} SC(\hat{\varphi}, \varphi) &= \binom{n}{2}^{-1} \mid \{(i, j) : I(\hat{\varphi}(\mathbf{x}_i, \mathbf{z}_i) = \hat{\varphi}(\mathbf{x}_j, \mathbf{z}_j)) \\ &= I(\varphi(\mathbf{x}_i, \mathbf{z}_i) = \varphi(\mathbf{x}_j, \mathbf{z}_j)); i < j\} \mid \end{aligned} \quad (3.22)$$

除此之外，模型评估阶段可以参考的指标还包括大组小组个数判断正确的比例，判断正确个数的均值，标准差等，用 $\hat{K}_{1,2}$ 表示估计的大组小组个数向量， r 表示估计的轮数，上述指标可以表示为 $per = 1/r \sum_{i=1}^r I(\hat{K}_{1,2}^i = K_{1,2}^i)$ 与 $mean(\hat{K}_{1,2}), sd(\hat{K}_{1,2})$ 。

Algorithm 1: 算法流程

Input : 数据 y, X, Z , 超参数 $n, p, q, K, a, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \tau$

Output: $\beta_k, \alpha, k = 1, \dots, K$ 的估计值

```

1 使用 FMR 初始化  $\beta, \alpha, \xi, \zeta$ , 初始化  $q_{C_i}(k)$ ;
2 repeat
3   for  $k$  in  $1 : K$  do
4      $W_k = \text{diag}(q_{C_1}(k), \dots, q_{C_n}(k))$ ;
5     for  $j$  in  $1 : p$  do
6        $\beta_{kj}^{(t+1)} = \begin{cases} \frac{S\left(\frac{U_{kj}}{L_{kj}}, \frac{\lambda_1}{L_{kj}}\right)}{1 - \frac{1}{aL_{kj}}} = \frac{S(U_{kj}, \lambda_1)}{L_{kj} - \frac{1}{a}} & \text{if } \left| \frac{U_{kj}}{L_{kj}} \right| \leq a\lambda_1 \\ \frac{U_{kj}}{L_{kj}} & \text{if } \left| \frac{U_{kj}}{L_{kj}} \right| > a\lambda_1 \end{cases}$ 
7       where  $L_{kj} = \frac{1}{n} \tilde{X}_j^T W_k \tilde{X}_j + \tau (H_1^T H_1)_{kj, kj}$ ,
           $U_{kj} = \frac{1}{n} \tilde{X}_j^T W_k \left( \rho_k^{(t)} y - X_{(-j)} \beta_{k(-j)}^{(t)} - Z \alpha_k^{(t)} \right) + \tau (H_1^T (v^{(t)} - \xi^{(t)}))_{kj} -$ 
           $\beta_{(-kj)}^{(t)T} (H_1^T H_1)_{kj, (-kj)}$ 
8     end for
9     for  $s$  in  $1 : q$  do
10       $\alpha_{ks}^{(t+1)} = \begin{cases} \frac{S\left(\frac{U_{ks}}{L_{ks}}, \frac{\lambda_1}{L_{ks}}\right)}{1 - \frac{1}{aL_{ks}}} = \frac{S(U_{ks}, \lambda_1)}{L_{ks} - \frac{1}{a}} & \text{if } \left| \frac{U_{ks}}{L_{ks}} \right| \leq a\lambda_1 \\ \frac{U_{ks}}{L_{ks}} & \text{if } \left| \frac{U_{ks}}{L_{ks}} \right| > a\lambda_1 \end{cases}$ 
11      where  $L_{ks} = \frac{1}{n} \tilde{Z}_s^T W_k \tilde{Z}_s + \tau (H_2^T H_2)_{ks, ks}$ ,
           $U_{ks} = \frac{1}{n} \tilde{Z}_s^T W_k \left( \rho_k y - X \beta_k^{(t+1)} - Z_{(-s)} \alpha_{k(-s)}^{(t)} \right) +$ 
           $\tau (H_2^T (w^{(t)} - \zeta^{(t)}))_{ks} - \beta_{(-ks)}^{(t+1)T} (H_2^T H_2)_{ks, (-ks)}$ 
12     end for
13   end for
14   更新
       $q_{C_i}^{(t+1)}(k) = \pi_k^{(t)} f_k(y_i; \mu_k) / \left( \sum_{k'=1}^K \pi_{k'}^{(t)} f_{k'}(y_i; \mu_{k'}) \right), k = 1, \dots, K, n = 1, \dots, n$ 
15   更新  $\pi_k^{(t+1)} = (1/n) \sum_{i=1}^n q_{C_i}^{(t+1)}(k)$ 
16   更新  $\rho_k^{(t+1)} = \frac{-B + \sqrt{B^2 - 4AC}}{2A}$ 
17   where  $A = y^T W_k y, B = -y^T W_k (X \beta_k^{(t+1)} + Z \alpha_k^{(t+1)}), C = -1_n^T W_k 1_n$ .
18   for  $k$  in  $1 : K$  do
19     for  $k' < k$  do
20       更新  $v_{kk'}^{(t+1)}, w_{kk'}^{(t+1)} = \arg \min \mathcal{L}(v_{kk'}, w_{kk'})$ , 四种情况解见 3.2.1.3.
21     end for
22   end for
23   更新  $\xi_{kk'}^{(t+1)} = \xi_{kk'}^{(t)} + \beta_k^{(t+1)} - \beta_{k'}^{(t+1)} - v_{kk'}^{(t+1)}$ 
24   更新  $\zeta_{kk'}^{(t+1)} = \zeta_{kk'}^{(t)} + \alpha_k^{(t+1)} - \alpha_{k'}^{(t+1)} - w_{kk'}^{(t+1)}$ 
25 until 收敛  $r^{(t+1)} = \|\beta_k^{(t+1)} - \beta_{k'}^{(t+1)} - v_{kk'}^{(t+1)}\|_2^2 < \epsilon_{prim}$  且
       $s^{(t+1)} = \tau \|u_{kk'}^{(t+1)} - u_{kk'}^{(t)}\|_2^2 < \epsilon_{dual}$  或达到最大迭代轮次  $iter_{max}$ ;

```

4 数值实验

为验证本研究提出模型的可行性，本章节进行数值模拟实验。考虑不同维度，不同稀疏程度，不同信号强度等情况下模型表现效果。同时与多种替代方法进行比较。

4.1 对比方法

为对比模型的在系数估计以及组别压缩上的能力，本研究提出模型（后记为 **Proposed**）与几种替代模型进行对比。**Oracle** 方法是 **Proposed** 方法优化的目标，使用指定样本所属类别为真值，依旧使用 **Proposed** 方法的框架进行计算，样本所属类别后验概率不更新，始终保持为真值，**Oracle** 方法免去样本类别判断的问题，聚焦系数估计与类别压缩。其余对比方法分为两类，第一类只能得到一层亚组信息（**One-step**），另一类通过重复使用单层系数估计模型（**Two-Step**）模拟层次嵌套结构，和 **Proposed** 方法可比性更强。

One-step FMR（记为 **FMR1**）表示使用 **FMR** 方法直接得到的结果，识别结果没有层次关系，只能得到小组的个数和对应参数估计；**One-step response-based clustering**（记为 **respclust1**）表示先根据 y 值进行聚类，再在类别内计算有 **MCP** 惩罚的线性回归的系数估计结果；**One-step residual-based clustering**（记为 **resiclust1**）表示现在同质性假定情况下，使用带有 **MCP** 惩罚的线性回归进行估计，再基于残差进行聚类，而后再使用 **MCP** 惩罚线性回归重新计算异质性模型各个类别的系数；**Two-step FMR**（记为 **FMR2**）先使用 **FMR** 同时进行 β, α 的系数估计，这一步与 **FMR1** 相同，而后固定 β 为已估计结果，再次使用 **FMR** 模型估计 α ，模拟层次嵌套关系；**Two-step response-based clustering**（记为 **respclust2**）思路与 **FMR2** 相同，重复使用两次 **respclust1**；**Two-step residual-based clustering**（记为 **resiclust2**）。**respclust1/2** 和 **resiclust1/2** 中聚类方法都使用 **Kmeans**，需要指定类别个数且无法自主类别压缩，故使用网格搜索的方法，大组类别个数取 (2, 3) 指定大组后内部小组类别个数取 $c(1, 2, 3)$ ，根据 **SC score** 和 **ARI score** 的平均水平选出最佳类别组合后再与其他方法进行对比。

4.2 实验设置

数值实验设定如下：首先随机抽样生成自变量 X, Z 。对于 $n = 500$ 个样本，从 $N_p(0, \sigma_1)$ 中生成相互独立的 x_i ，其中 $\Sigma_1 = \text{diag}(p)$ 表示 x_i 之间相互独立，类似得， z_i 为从 $N_q(0, \Sigma_2)$ 中的 n 次抽样结果。考虑多个 p, q 维度组合，判断模型在低维高维情况下的表现。大组个数 $K_1 = 2$ ，对应系数定义为 $\beta_1 = (\mu, \dots, \mu, \mathbf{0}_{p-bl})$ ， $\beta_2 = (-\mu, \dots, -\mu, \mathbf{0}_{p-bl})$ ，小组个数 $K_2 = 4$ ，对应系数定义为 $\alpha_1 = (1.5\mu, \dots, 1.5\mu, \mathbf{0}_{q-al})$ ， $\alpha_2 = (0.5\mu, \dots, 0.5\mu, \mathbf{0}_{q-al})$ ， $\alpha_3 = (-0.5\mu, \dots, -0.5\mu, \mathbf{0}_{q-al})$ ， $\alpha_4 = (-1.5\mu, \dots, -1.5\mu, \mathbf{0}_{q-al})$ ，其中 bl, al 分别表示 β, α 中非零

系数的维度，对于较大 p, q ，可以尝试不同稀疏程度的系数观察模型表现， μ 控制不同类别之间差异的信号强度， μ 取值较小模型计算难度较大， μ 取值较大时类别区分明显，本研究考虑 $\mu = 1, \mu = 2$ 两种信号强度。给定自变量和各个类别系数后，定义响应变量 $y_i = x_i\beta_k + z_i\alpha_k + \epsilon_i$ ，其中 $\epsilon \sim N(0, 0.5^2)$ ， k 表示样本真实类别。为观察类别不平衡问题对模型造成的影响，考虑三种样本类别平衡策略：(1) 完全平衡， $\pi = (1/4, 1/4, 1/4, 1/4)$ ；(2) 大组不平衡小组平衡， $\pi = (1/6, 1/6, 3/1, 3/1)$ 即两个大组样本数 1 : 2，内部小组比例相同；(3) 大组平衡小组不平衡， $\pi = (1/6, 1/3, 1/6, 1/3)$ 即大组比例相同，大组内小组样本个数比例 1 : 2。另一方面，由于真实情况很难判断小组准确个数，只能给定小组个数上界，数值模拟时考虑 $K = 4, 6$ 两种情况观察模型类别压缩情况。

对于 Proposed 方法，使用 BIC-type 准则进行调参，选择 BIC-type Score 最低的参数为最终模型。对应模型得到压缩后的系数再计算 SC 得分与其他方法对比。分别从组别数判断正确比例 per，SC 得分，系数估计 MSE 进行对比，每个指标都分为大组结果和小组结果两个维度，对于 one-step 类的方法只能得到单层结果，大组结果缺失，只有小组结果具有可比性，还需要注意的是，如 respclust1, resiclust1 的方法指定组别个数，故小组数目估计准确率为 100%，这不代表组别识别准确。

每组设定随机生成 10 个数据集进行实验，不同数据集结果取平均。Proposed 方法涉及样本所属类别初始化，也包含一定随机性，对于每个数据集分别进行 10 组不同类别初始化，使用不压缩组别的 FMR 方法初始化系数，并根据 BIC-type Score 选最优，若待选择的参数 λ_2, λ_3 的选项长度分别为 l_2, l_3 ，则每组实验需要进行 $10 \times 10 \times l_2 \times 3$ 轮运算。

4.3 实验结果

4.3.1 实验 1：低维情况

首先考虑 $n = 500, p = 8, q = 4$ 的情况，该种情况下，各种对比方法均可得到合理结果，实验结果如表 4.3.1。分别从大组小组数识别准确率，系数估计，分类结果三个角度进行分析。per_main, per_sub 分别表示大小组数目判断正确的比例，可以发现，Proposed 方法无论信号强度和给定小组上界 K_{up} 是多少，大组估计准确率都将近 100%，小组数目估计准确率受信号强度影响大一些，resiclust2 和 respclust1 均倾向于取更少的类别数，由于大组数目取值范围固定为 (2, 3)，大组内部小组个数从 $c(1, 2, 3)$ 中进行选择，大多数结果为 $\hat{K}_1 = 2, \hat{K}_2 = 2$ ，故大组小组数目判断正确率为 1 和 0 两个极端值。从 SC 指标看，Proposed 和 FMR2 方法得分较高，信号较弱时 FMR2 方法 SC 得分更高，信号较强时 Proposed 方法 SC 得分更高，FMR1 虽不考虑嵌套结构，但小组分类正确率较高，如果只考虑小组分类结果，FMR1 在低维情况依旧具有一定竞争力。MSE_main 和 MSE_sub 分别表示 β, α 的均方误差，FMR2 虽得分较高，但结果不稳定，由于组别个数判断正确率相对低，组别个数判断错误时无法得到对应 MSE 得分，而 Proposed 方法 MSE 稳定低于其他对比方法。综上，proposed 方法在该实验设定下，兼顾组别数目压缩识别，系数估计，还有分类准确三个优势，并且能够得到较为稳定的结果。FMR2 在类别数给定为真值时有一定竞争力，但是真实使用情况很难得知准确类别数，类别数给定为小组类别上界时，Proposed 方法从各方面

均优于 FMR2 方法。

除此之外，注意到 Oracle 是 Proposed 方法排除了样本所属类别概率估计后的理想结果，oracle 的大小组数目准确率均为 100%，组别归类也完全正确，系数 MSE 远小于其他所有方法。Oracle 方法和 Proposed 的区别在于样本所属类别概率是否固定为真值，这表明 proposed 方法依旧有提升的空间，尝试更多样本类别概率初始化情况可以得到更好的结果。

图 4.3.1 和 4.3.1 分别展示了信号强度 $\mu = 2$ 时 $K = 4$ 和 $K = 6$ 情况下三种数据平衡对应的指标结果，从上到下三行指标分别对应 balance type = 1,2,3 三种情况。balance = 1 表示完全平衡情况 $\pi = (1/4, 1/4, 1/4, 1/4)$ ；balance = 2 大组不平衡小组平衡 $\pi = (1/6, 1/6, 3/1, 3/1)$ ；balance = 3 表示大组平衡小组不平衡， $\pi = (1/6, 1/3, 1/6, 1/3)$ 。

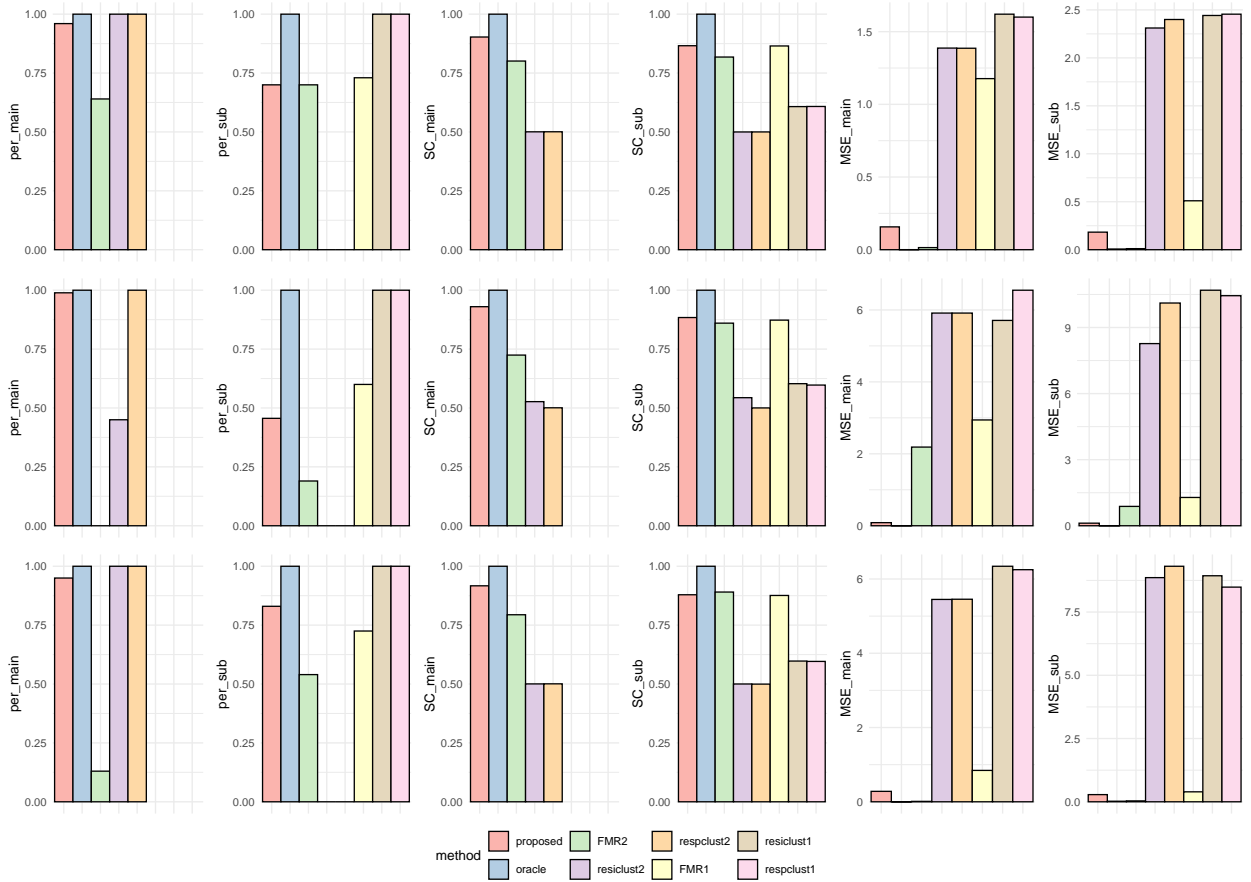


图 4.1 低维情况指标对比直方图 ($\mu = 2, K = 4$)

可以发现，两种情况下 Proposed 方法组别判断正确率，SC 得分在大组小组上均较高，MSE 仅低于 Oracle 方法。 $K = 6$ 时 One-stage 方法在大组的判断几乎失效，Proposed 方法的又是更加明显。

4.3.2 实验 2：高维情况

低维情况观察到 Proposed 方法相比于对比方法的优势，进一步，尝试将模型应用在高维数据上，验证模型在高维数据上的效果，验证高维计算的可行性。样本量 $n = 500$ ，自变

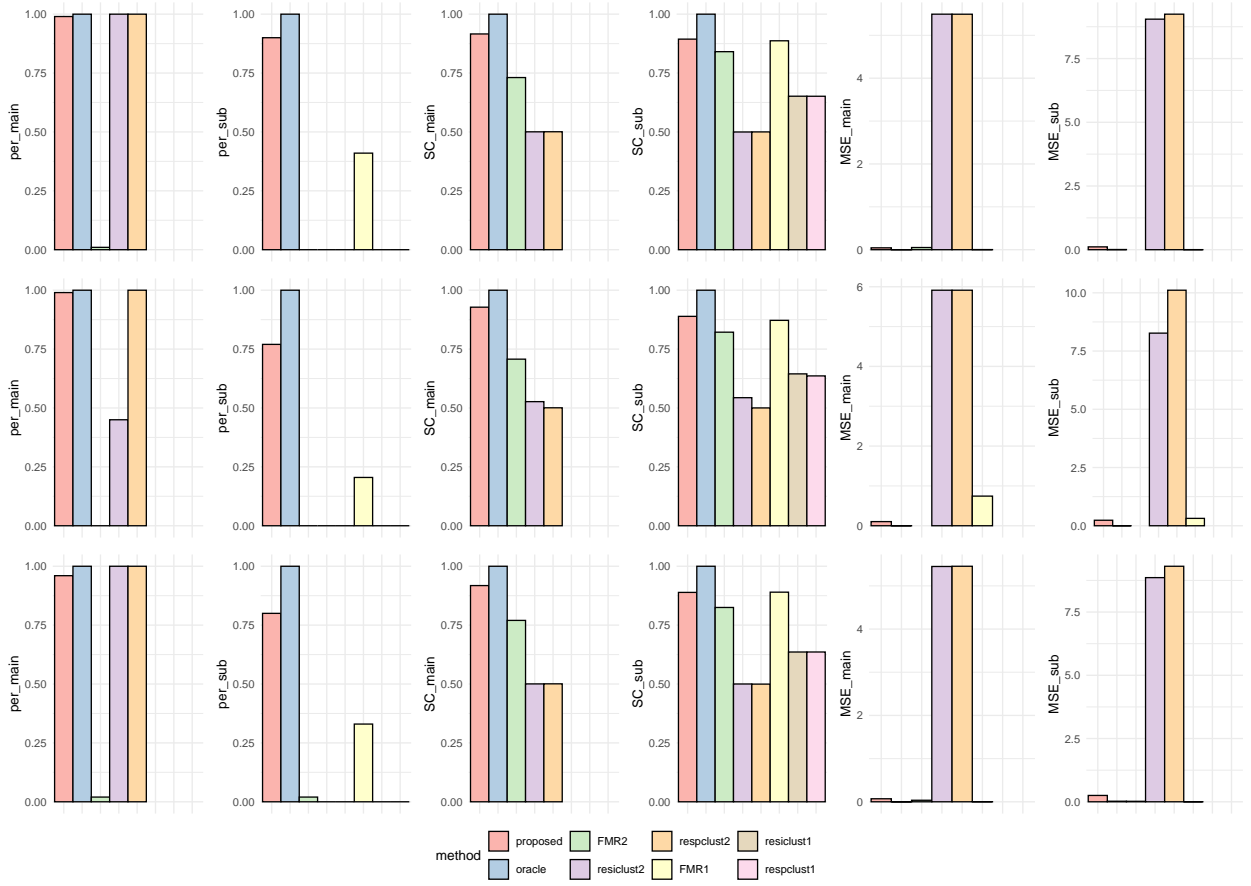


图 4.2 低维情况指标对比直方图 ($\mu = 2, K = 6$)

量 X, Z 维度分别为 $p = 80, q = 40$, 加上样本所属类别的潜变量以及各个类别的方差, 待估计参数量超过样本量, 依旧考虑 $\mu = 1, 2$ 两种信号强度和 $K = 4, 6$ 两种给定的小组个数上界, 同时考虑系数不同稀疏程度进行实验, $bl = 3, al = 2$ 和 $bl = 30, al = 20$, bl, al 分别表示 β, α 中非零项的个数。

4.3.2.1 实验 2.1 高维数据低稀疏系数

$n = 500, p = 80, q = 40$ 且高稀疏 ($bl = 3, al = 2$) 实验结果汇总为表 4.3.2.1。与低维情况不同, 在高维高稀疏情况下, **proposed** 方法在大组数目识别准确率上有所下降, 小组识别性能较优, 当给定组别个数大于真值时, 模型依旧可以将小组数目压缩到真实结果。从大组小组分类结果上来看, **proposed** 方法和 **FMR2** 得分较高, 但组别数目给定值非真值时, **FMR2** 无法得到对应参数估计结果, 4.3.2.1 中 $K_{up} = 6$ 时 **FMR2** 算法失效, 可见 **FMR2** 虽然在一些情况表现与 **proposed** 方法得分接近, 但没有稳定性, 模型效果对数据和超参数敏感, 不是理想结果。虽然大组小组系数的均方误差来看, **proposed** 方法不是最佳结果, 但是综合组别估计性能, 样本归类正确率, 以及模型的稳定性来看, **proposed** 方法依旧相对是理想选择。

Oracle 方法在高维情况准确率较低维情况有所下降, 对大组数目识别准确率从几乎全

部正确下降到 90% 的正确率，但相比其他对比方法占据绝对优势，高维情况下 **proposed** 方法和 **oracle** 的差距被拉大，一方面，维度较高时系数估计难度高，在噪音干扰下很难得到真实解，另一方面，高维情况 **FMR** 初始化效果相对也较差，大部分无法直接得到初始化结果，只选用有初始值的随机种子汇总数据，即使成功初始化，系数误差也较大。由于 **proposed** 方法只能得到局部最优解，在初始值给定差的情况下很难收敛到全局最优点，故 **proposed** 方法相对其他对比方法有优势，但距离其最优情况，即 **oracle** 的解，还有一定距离。

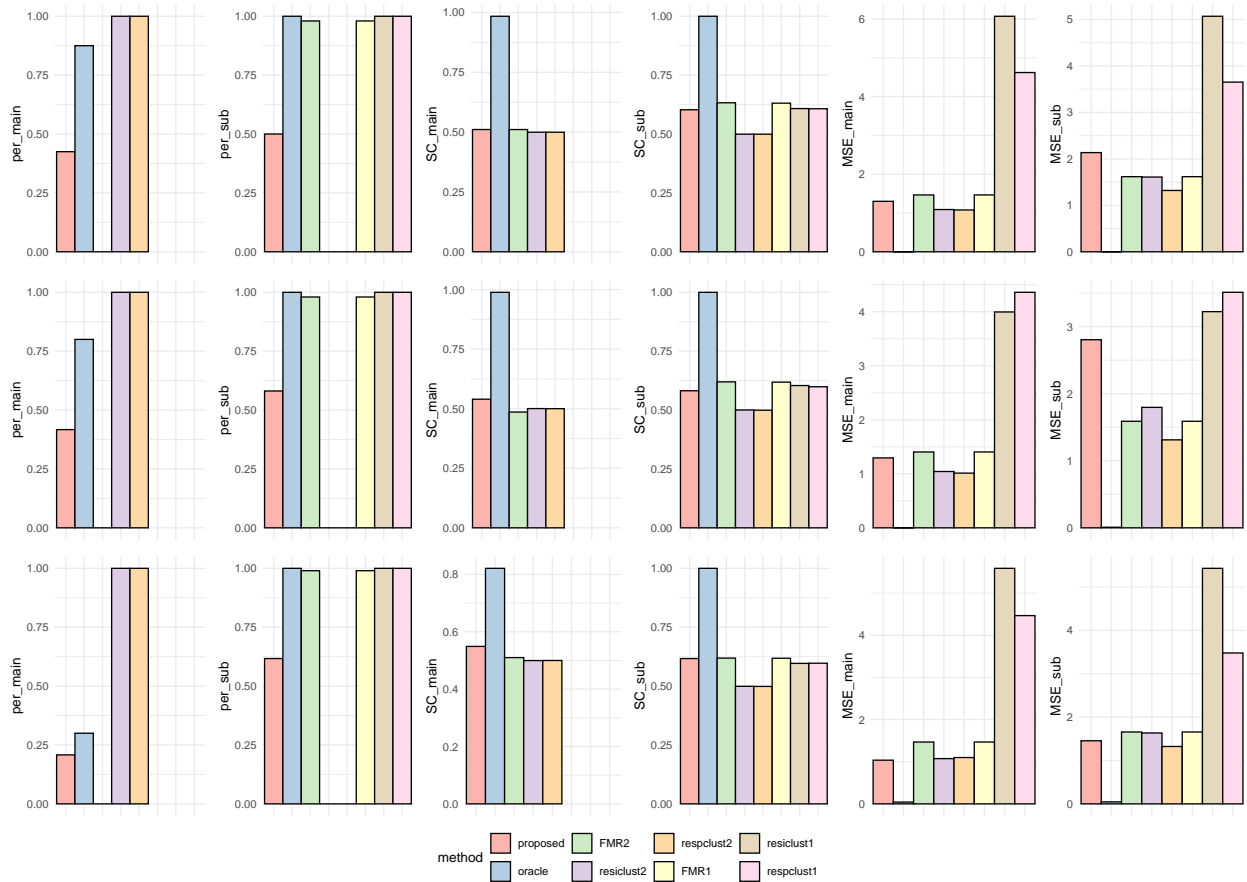


图 4.3 高维情况指标对比直方图 ($\mu = 2, K = 4$)

与低维情况类似，考虑三种数据平衡情况下模型表现，图 4.3.2.1 和 4.3.2.1，分别展示了信号强度 $\mu = 2$ 时 $K = 4$ 和 $K = 6$ 情况下三种数据平衡对应的指标结果，从上到下三行指标分别对应 **balance type = 1, 2, 3** 三种情况。不同平衡情况方法表现差异不大，**oracle** 方法在 **balance type = 3** 即大组平衡小组不平衡情况下大组数目估计准确率有所下降，完全平衡情况表现最好。值得注意的是， $\mu = 2, K = 6$ 时任何平衡情况 **FMR2** 都没有给出可行解，而 **proposed** 在高维情况下虽单看各指标优势不明显，但可以稳定在各个评价维度上获得较优结果。

4.3.2.2 实验 2.2 高维数据高稀疏系数

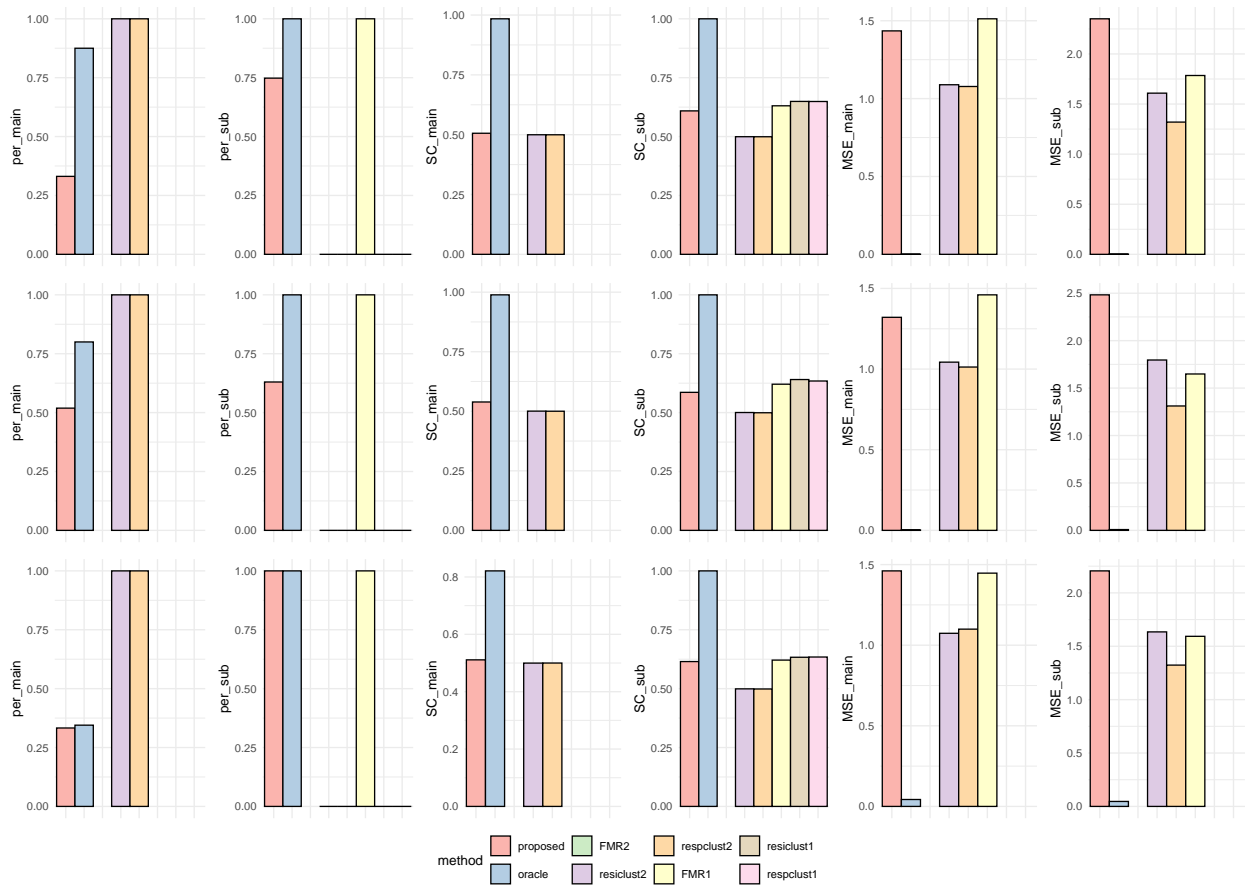


图 4.4 高维情况指标对比直方图 ($\mu = 2, K = 6$)

表 4.1 $n = 500, p = 8, q = 4$ 平衡数据实验结果

signal	K_up	method	per_main	per_sub	SC_main	SC_sub	MSE_main	MSE_sub
1	4	proposed	1.0000	0.3200	0.8420	0.7370	0.0130	0.0060
		oracle	1.0000	1.0000	0.4990	1.0000	0.0004	0.0033
		FMR2	0.6400	0.7000	0.8010	0.8180	0.0145	0.0110
		resiclust2	1.0000	0.0000	0.5005	0.4999	1.3871	2.3114
		respclust2	1.0000	0.0000	0.5007	0.5000	1.3860	2.4001
		FMR1		0.7400		0.8120	0.3040	0.1280
		resiclust1		1.0000		0.6076	1.6204	2.4420
		respclust1		1.0000		0.6081	1.6003	2.4556
2	4	proposed	0.9600	0.7000	0.9030	0.8660	0.1570	0.1830
		oracle	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	0.0004	0.0071
		FMR2	0.6400	0.7000	0.8010	0.8180	0.0145	0.0110
		resiclust2	1.0000	0.0000	0.5005	0.4999	1.3871	2.3114
		respclust2	1.0000	0.0000	0.5007	0.5000	1.3860	2.4001
		FMR1		0.7300		0.8650	1.1770	0.5100
		resiclust1		1.0000		0.6076	1.6204	2.4420
		respclust1		1.0000		0.6081	1.6003	2.4556
1	6	proposed	1.0000	0.3000	0.8340	0.7070	0.0190	0.0120
		oracle	1.0000	1.0000	0.4990	1.0000	0.0004	0.0033
		FMR2	0.0000	0.0000	0.7050	0.7992	NaN	NaN
		resiclust2	1.0000	0.0000	0.5005	0.4999	1.3871	2.3114
		respclust2	1.0000	0.0000	0.5007	0.5000	1.3860	2.4001
		FMR1		0.3830		0.8270	0.0040	0.0030
		resiclust1		0.0000		0.6517		
		respclust1		0.0000		0.6521		
2	6	proposed	0.9900	0.9000	0.9160	0.8940	0.0440	0.1110
		oracle	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	0.0004	0.0071
		FMR2	0.0100	0.0000	0.7309	0.8408	0.0509	NaN
		resiclust2	1.0000	0.0000	0.5005	0.4998	5.4931	9.0472
		respclust2	1.0000	0.0000	0.5008	0.5001	5.4922	9.2430
		FMR1		0.4100		0.8870	0.0030	0.0030
		resiclust1		0.0000		0.6517		
		respclust1		0.0000		0.6515		

表 4.2 $n = 500, p = 80, q = 40$ 平衡数据实验结果

signal	K_up	method	per_main	per_sub	SC_main	SC_sub	MSE_main	MSE_sub
1	4	proposed	0.2200	0.9900	0.5080	0.6230	0.3240	0.5150
		oracle	0.9000	1.0000	0.9499	1.0000	0.0151	0.0070
		FMR2	0.0000	1.0000	0.5091	0.6308	0.3721	0.4111
		resiclust2	1.0000	0.0000	0.4998	0.4993	0.1819	0.5250
		respclust2	1.0000	0.0000	0.4995	0.4992	0.1819	0.2568
		FMR1		1.0000		0.6308	0.3721	0.4111
		resiclust1		1.0000		0.6087	1.0097	0.8178
		respclust1		1.0000		0.6096	0.9179	0.7546
2	4	proposed	0.4250	0.5000	0.5110	0.6030	1.3010	2.1350
		oracle	0.8750	1.0000	0.9843	1.0000	0.0009	0.0018
		FMR2	0.0000	0.9800	0.5109	0.6326	1.4652	1.6168
		resiclust2	1.0000	0.0000	0.4997	0.4994	1.0891	1.6088
		respclust2	1.0000	0.0000	0.4996	0.4992	1.0779	1.3200
		FMR1		0.9800		0.6310	1.4652	1.6168
		resiclust1		1.0000		0.6080	6.0716	5.0697
		respclust1		1.0000		0.6073	4.6206	3.6521
1	6	proposed	0.4400	0.9330	0.5070	0.6190	0.3050	0.4970
		oracle	0.9000	1.0000	0.9499	1.0000	0.0151	0.0070
		FMR2	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
		resiclust2	1.0000	0.0000	0.4998	0.4993	0.1819	0.5250
		respclust2	1.0000	0.0000	0.4995	0.4992	0.1819	0.2568
		FMR1		1.0000		0.6299	0.3495	0.3878
		resiclust1		0.0000		0.6484		
		respclust1		0.0000		0.6478		
2	6	proposed	0.3310	0.7480	0.5060	0.6090	1.4350	2.3510
		oracle	0.8750	1.0000	0.9843	1.0000	0.0009	0.0018
		FMR2	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
		resiclust2	1.0000	0.0000	0.4997	0.4994	1.0891	1.6088
		respclust2	1.0000	0.0000	0.4996	0.4992	1.0779	1.3200
		FMR1		1.0000		0.6306	1.5126	1.7851
		resiclust1		0.0000		0.6492		
		respclust1		0.0000		0.6489		

5 实证分析

TCGA (The Cancer Genome Atlas) 数据库是一个由美国国立卫生研究院 (NIH) 和国家癌症研究所 (NCI) 共同支持的项目, 该数据库包含丰富的基因数据和组织病理学图像数据, 是癌症研究的重要数据资源。本研究使用肺癌患者基因表达以及组织病理学图像特征进行分析, 识别肺癌亚组的嵌套模式。选择 FEV1 或 DLCO 作为异质性模型的响应变量, FEV1 (即患者在支气管扩张前一秒内强行从肺部呼出的空气量与正常值参考范围的比较百分比) 和 DLCO (一氧化碳弥散量) 是术前评估肺功能的主要指标, 常用于决定是否需要切除手术, 虽然指标本身不与亚组特征直接相关, 但指标与基因和组织病理学图像特征之间的异质性关系可以帮助我们探索亚组结构。由于通常基因数据信息更详细, 图像特征语义层级高损失细节信息, 故选择组织病理学图像特征为大组划分依据, 基因数据为进一步小组划分依据。

5.1 数据描述

本节使用 TCGA 中肺腺癌相关数据集 LUDA, 由图 5.1 可以看到, FEV1 和 DLCO 指标均呈现多峰分布, 这表明其内部结构很可能存在异质性, 有助于进一步分析。FEV1 和 DLCO 皮尔逊相关系数仅为 0.264, 为弱相关, 分别使用 FEV1 和 DLCO 进行分析可以得到更全面多方位的分析结果。组织病理学图像提取六个主要特征, LymphocytesPN (淋巴细胞区域的周长/图像大小的平方根), StromaPN (基质细胞区域的周长/图像大小的平方根), TumorPN (肿瘤细胞区域周长/图像大小的平方根), LymphocytesSN (淋巴细胞区域大小/图像大小), StromaSN (基质细胞区域大小/图像大小), TumorSN (肿瘤细胞区域大小/图像大小)。基因数据排除记录缺失特征后共 18346 维度, 远远超过样本数, 需要进行标准化和降维后才可使用。

5.2 数据处理

首先进行数据清理, 从原始数据中提取响应变量 FEV1 和 DLCO 同时非空的记录, 找到对应样本的组织病理学特征 (6 维) 以及基因特征 (18346 维) 进行拼接, 找到共 $n = 140$ 个无缺失特征的样本。组织病理学图像特征无需再进行处理, 基因维度过高需要降维。第一步, 排除所有样本取值相同的特征, 这部分特征没有区分度, 故排除, 第二步, 进行标准化, 第三步, 计算各个基因分别和 FEV1, DLCO 两个因变量的皮尔逊相关系数, 选择相关系数的绝对值最高 (0.3 以上) 的 30 个特征, 与 FEV1 和 DLCO 最相关的特征并不相同, 考虑到模型中包含系数的稀疏惩罚, 引入无关变量基本不会影响结果, 为保持两个模型特征一致性, 各自选择相关性最强的 15 个特征构成 30 个特征。选择特征的相关系数图

见 5.2，其中变量顺序根据层次聚类分析（**hierarchical clustering**）进行重排，可以观察到，选择的基因特征大体可以分为三大群组，群组间相关性很弱，群组内有一定相关性。

5.3 亚组识别结果

分别使用 FEV1 和 DLCO 作为响应变量，给定小组个数上界为 6，使用 BIC 准则进行参数选择，估计结果均为大组个数 $\hat{K}_1 = 2$ ，小组个数 $\hat{K}_2 = 6$ ，归类结果见 5.3 和 5.3。其中横轴表示样本 id，纵轴 **main** 表示大组分类结果，**sub** 表示小组分类结果。FEV1, DLCO 两个模型大组划分 SC 得分为 0.741, 小组划分 SC 得分为 0.577，二者分类结果重合度较高，但挖掘了数据中不同信息，对肺腺癌的进一步类别划分有重要的指示作用。两个模型组别数目判断相同，且各个组别分布大体均匀。FEV1 模型划分两个大类，样本个数 118,22，其中第一个大类进一步划分为大小为 25,18,31,22,22 的五个小类，第二大类没有继续划分。DLCO 模型大类样本数为 120 和 20，与 FEV1 模型类似，第一大类细分大小为 17,22,27,25,29 的五小类，第二大类同样没有进一步分裂。

FEV1 对应模型中，大组系数估计 0 系数比例 25.0%（具体见表 5.3），小组系数估计 0 系数比例为 36.7%；DLCO 大组系数估计 0 系数比例 16.7%（见表 5.3），小组系数估计 0 系数比例为 37.2%，系数估计均有一定的稀疏性。另外可以观察到，无论是 FEV1 还是 DLCO 作为响应变量，组别之间系数差异明显，体现出不同大组在组织病理学图像特征上的差别。其中 **StromaSN** 在两个模型均未提供对大组识别有效的信息，**StromaPN** 在 FEV1 模型中无效，DLCO 模型中虽有非零系数，但系数绝对值较小，可见基质细胞相关信息对大组识别贡献很有限，与此相反，**LymphocytesPN** 和 **LymphocytesSN** 在两个模型中系数绝对值很大，淋巴细胞区域信息对大组识别和压缩有很大的贡献。

表 5.1 FEV1,DLCO 为响应变量时大组系数估计结果

Feature	FEV1-Group 1	FEV1-Group 2	DLCO-Group 1	DLCO-Group 2
LymphocytesPN	4.603	6.218	4.712	2.581
StromaPN	0.000	2.867	0.000	-0.610
TumorPN	4.989	7.542	4.931	2.267
LymphocytesSN	0.901	0.000	-1.918	-2.526
StromaSN	0.000	0.000	0.000	0.000
TumorSN	8.713	17.468	8.983	12.751

进一步，观察对小组划分有重要贡献的基因特征。定义特征对模型的重要性为各个类别对应系数绝对值之和，不同基因在两个模型中得分散点图绘制如 5.3。其中 MLN 的 FEV1 得分高达 41.9，MAP7D2 的 DLCO 得分有 31.8，分别是两个模型小组分类中最重要基因特征，PRDM16、ST3GAL6、DNAJA1、RAD23B 和 SET 基因对两个模型小组划分都有较为重要的作用。对应基因系数估计结果见表 5.2、5.3。上述基因中，部分已有研究已经证实其与肺腺癌或与肺癌的相关性，研究 Zhu et al. (2022) 发现 PRDM16 基因对肺腺

癌的预后效果有显著影响，该基因具有抑制肺腺癌转移的功能；Li et al. (2022) 在多个公共数据库中系统研究 ST3GAL 家族成员的表达水平，发现肺腺癌患者样本中 ST3GAL6 频繁下调，研究结论为 ST3GAL6- as1 调控的 ST3GAL6 是肺腺癌患者中经常下调的涎基转移酶，并负调控 EGFR 信号，可以作为肺腺癌患者有希望的独立预后标志物。

表 5.2 FEV1 为响应变量时部分小组系数估计结果

Gene	SubGroup 1	SubGroup 2	SubGroup 3	SubGroup 4	SubGroup 5	SubGroup 6
MLN	-3.1396	-2.9037	-3.2973	-3.9082	-4.2291	-7.4333
MAP7D2	-3.3913	-4.8398	-3.9646	-2.5631	-4.7578	-5.6283
PRDM16	-8.8938	-8.0606	-5.9527	-2.5494	-5.5017	-9.6498
ST3GAL6	3.5393	1.4666	1.9520	2.4878	3.8043	5.8850
DNAJA1	0.0000	4.5901	2.1665	2.6522	0.0000	5.2347
RAD23B	0.0000	0.0000	4.7120	5.2725	2.4428	5.4161
SET	1.4221	0.0000	0.9420	2.0396	1.3066	0.0000

表 5.3 DLCO 为响应变量时部分小组系数估计结果

Gene	SubGroup 1	SubGroup 2	SubGroup 3	SubGroup 4	SubGroup 5	SubGroup 6
MLN	0.0000	0.0000	-5.6350	-1.8005	-2.7684	-2.5257
MAP7D2	-2.1386	-2.5417	0.0000	-6.1956	-2.3156	-0.6317
PRDM16	0.0000	0.0000	0.8127	0.0000	0.0000	0.4917
ST3GAL6	2.9868	4.8422	1.3107	4.9952	4.2037	3.0426
DNAJA1	-4.3940	0.0000	-6.0075	-4.4075	-5.1674	-4.7882
RAD23B	1.9576	2.5572	3.7718	6.0158	3.7805	3.5487
SET	3.3312	4.5677	7.6897	3.6636	4.8724	7.6755

肺腺癌是肺癌中非小细胞癌的一种亚型，本研究模型方法为肺腺癌的进一步划分提供了思路。FEV1 和 DLCO 为响应变量的模型虽然在系数估计上有差别，但是都将数据划分为两大类，对实践有指示性作用。小组的进一步划分由于基因数据的降维处理，可解释性较弱。

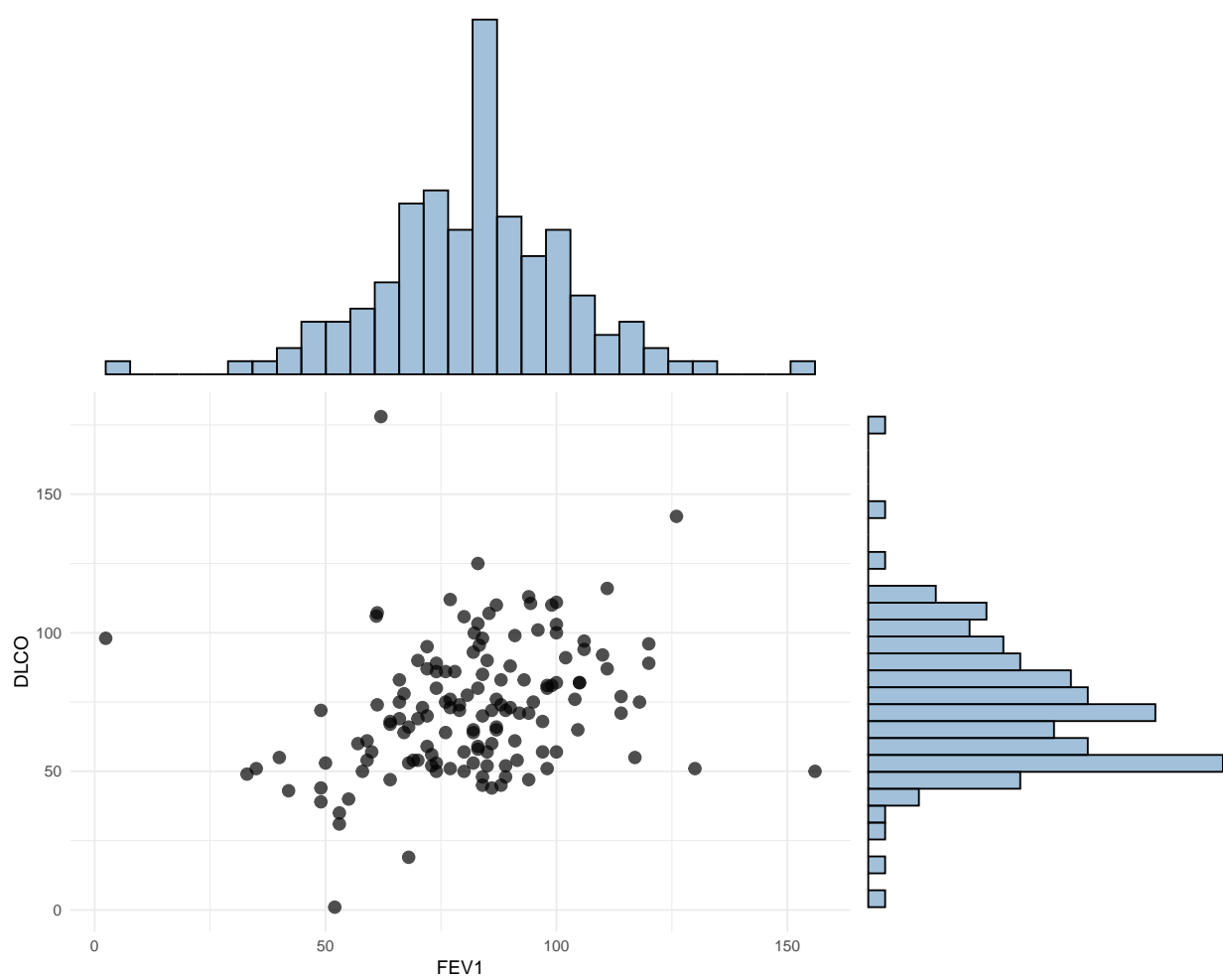


图 5.1 LUDA 数据集 FEV1,DLCO 边缘直方图

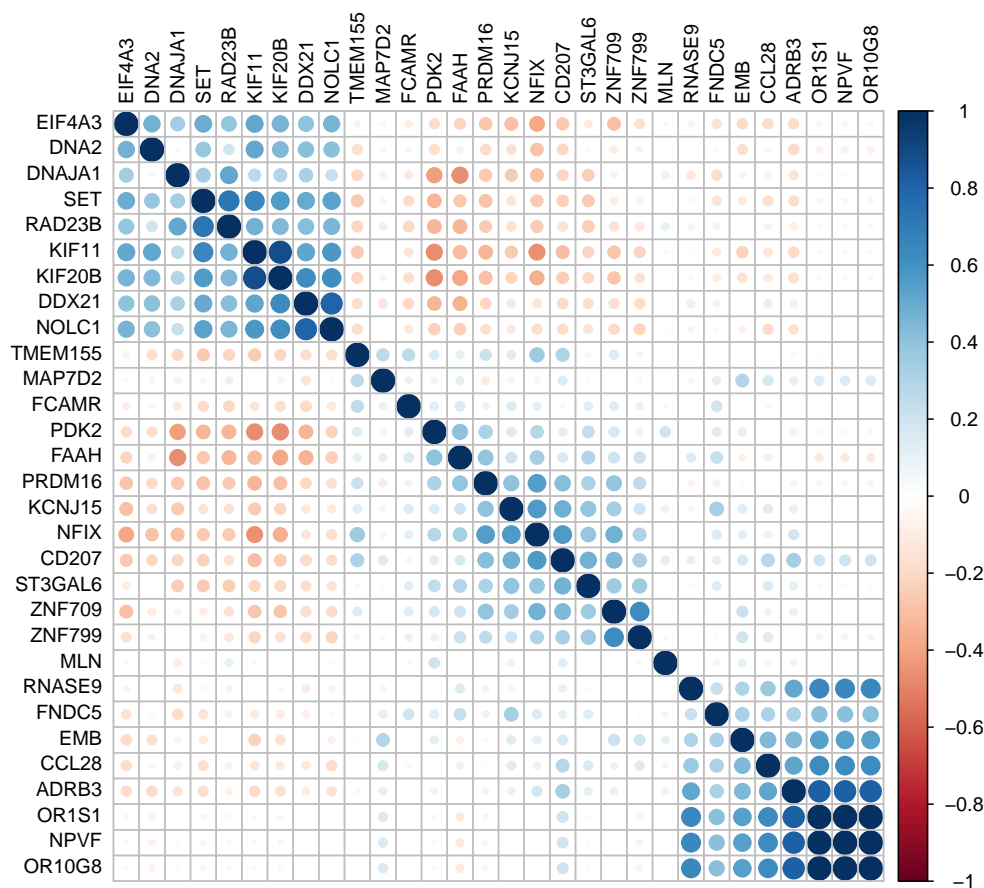


图 5.2 基因数据相关系数图



图 5.3 FEV1 为响应变量模型的组别分类结果

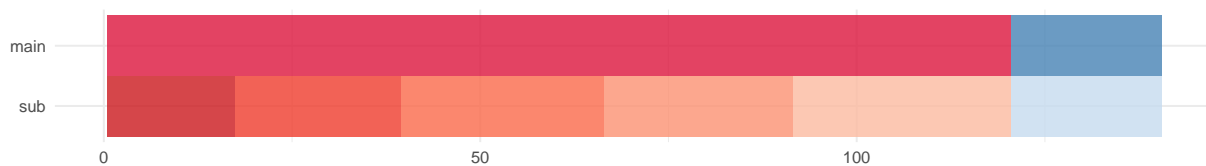


图 5.4 DLCO 为响应变量模型的组别识别结果

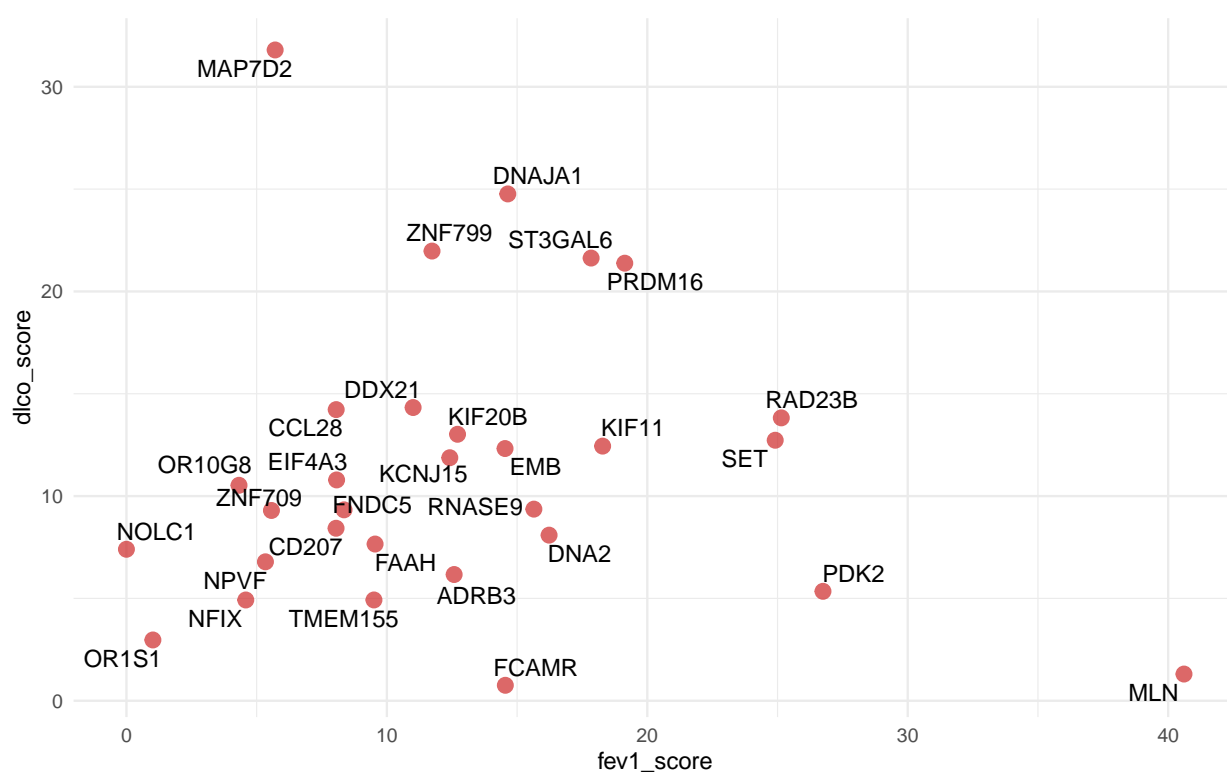


图 5.5 FEV1,DLCO 模型基因变量得分散点图

6 总结与展望

6.1 总结

本研究提出模型兼顾癌症亚组分类嵌套结构和高维数据的模型，通过理论推到，数值模拟，实证分析验证其有效性和可行性。本研究在 FMR 模型的基础上使用 MCP 惩罚函数分别惩罚系数单维度大小以及组别之间系数差的范数，构造层次结构的同时，兼顾高维情况下系数稀疏性的特点。结合 EM 算法和 ADMM 算法迭代计算，在低维数据，高维数据高度稀疏和高维数据低度稀疏三种情况下进行数值验证，且考虑系数信号强度以及类别平衡性等问题，在不同实验设定下，本研究提出方法优于传统 FMR 模型等对比方法，在系数估计，组别压缩，组别数目估计三方面表现均良好。最终，模型应用于 TCGA 的 LUAD（肺腺癌）数据集上，依据组织病理学图像特征将肺腺癌分为两个大类，再依据 PCA 降维处理过后的基因数据在两个大类的内部继续细分出 6 个小类，为肺腺癌的进一步细致研究，精准医疗提供参考和方向。

综上，本研究的创新点主要分为两点。一方面，模型考虑层次嵌套关系，符合癌症亚组分类的复杂现实情况，可以挖掘出更多隐含的类别层次信息，另一方面，模型适用于高维数据，当待估参数远多于样本数目时，依旧可以稳定得给出估计结果，实际应用可行性强。

6.2 不足与展望

本研究提出方法虽在理论上，实践上均体现出一定优势，但仍有很多处理欠佳的地方需要进一步改进，主要分为以下三方面。

- 本研究未考虑大组小组自变量 X, Z 之间的相关性。事实上组织病理学数据于基因数据不是独立的信息来源，二者之间存在紧密的联系，自变量之间的交互性作用是一个有待探究的方向；
- 本研究提出模型在理论上难以保证收敛到最优点，模型表现较强依赖于初始值是否贴近真值。当前使用 FMR 模型进行初始化，但是当数据维度较高时候，FMR 难以给出合理结果，且容易出现不收敛的情况，替代方案是使用随机初始化，随机初始化虽可以保证有稳定的初始值，使得算法正常运行，但距离真值的距离有有一定随机性。若想进一步提高模型性能，需要优化初始值设定方案。
- 当数据维度较高时，模型虽然可正常运行并给出合理结果，但运算时间成本高，多个随机种子的尝试和迭代运算时间代价较高，不同随机种子的尝试可以使用并行计算进行加速，降低时间成本。

参考文献

- [1] BREHENY P. Adaptive lasso, mcp, and scad[J]. Slides. High Dimensional Data Analysis, University of Iowa. 2016.
- [2] MELO F D S E, VERMEULEN L, FESSLER E, et al. Cancer heterogeneity—a multifaceted view[J]. EMBO reports. 2013, 14 (8): 686–695.
- [3] BURRELL R A, MCGRANAHAN N, BARTEK J, et al. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution[J]. Nature. 2013, 501 (7467): 338–345.
- [4] SCHMID A, KORTMANN H, DITTRICH P S, et al. Chemical and biological single cell analysis[J]. Current opinion in biotechnology. 2010, 21 (1): 12–20.
- [5] STUART T, SATIJA R. Integrative single-cell analysis[J]. Nature reviews genetics. 2019, 20 (5): 257–272.
- [6] ZHAO N, ROSEN J M. Breast cancer heterogeneity through the lens of single-cell analysis and spatial pathologies[C]//Elsevier, Seminars in Cancer Biology: volume 82. [S.l.]: Elsevier, 2022: 3–10.
- [7] GOAD J, RUDOLPH J, ZANDIGO HAR M, et al. Single-cell sequencing reveals novel cellular heterogeneity in uterine leiomyomas[J]. Human Reproduction. 2022, 37 (10): 2334–2349.
- [8] BELSARE A, MUSHRIF M. Histopathological image analysis using image processing techniques: An overview[J]. Signal & Image Processing. 2012, 3 (4): 23.
- [9] COOPER L A, KONG J, GUTMAN D A, et al. Novel genotype-phenotype associations in human cancers enabled by advanced molecular platforms and computational analysis of whole slide images[J]. Laboratory investigation. 2015, 95 (4): 366–376.
- [10] ALEXE G, MONACO J, DOYLE S, et al. Towards improved cancer diagnosis and prognosis using analysis of gene expression data and computer aided imaging[J]. Experimental Biology and Medicine. 2009, 234 (8): 860–879.
- [11] LUO X, ZANG X, YANG L, et al. Comprehensive computational pathological image analysis predicts lung cancer prognosis[J]. Journal of Thoracic Oncology. 2017, 12 (3): 501–509.

- [12] YU K H, ZHANG C, BERRY G J, et al. Predicting non-small cell lung cancer prognosis by fully automated microscopic pathology image features[J]. Nature communications. 2016, 7 (1): 12474.
- [13] ASH J T, DARNELL G, MUNRO D, et al. Joint analysis of expression levels and histological images identifies genes associated with tissue morphology[J]. Nature communications. 2021, 12 (1): 1609.
- [14] MCLACHLAN G J, LEE S X, RATHNAYAKE S I. Finite mixture models[J]. Annual review of statistics and its application. 2019, 6: 355–378.
- [15] SHALABH, HEUMANN C, GRÜN B, et al. Finite mixtures of generalized linear regression models[J]. Recent advances in linear models and related areas: essays in honour of helge toutenburg. 2008: 205–230.
- [16] SHEN J. Finite mixture regression models and applications: Detection limit and goodness-of-fit test[M]. [S.l.]: Rutgers The State University of New Jersey-New Brunswick and University of ..., 2011.
- [17] MCLACHLAN G J, KRISHNAN T. The EM algorithm and extensions[M]. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2007.
- [18] MORINAGA S, YAMANISHI K. Tracking dynamics of topic trends using a finite mixture model[C]//Proceedings of the tenth ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining. [S.l.], 2004: 811–816.
- [19] LI H, YAMANISHI K. Topic analysis using a finite mixture model[J]. Information processing & management. 2003, 39 (4): 521–541.
- [20] TUMA M, DECKER R. Finite mixture models in market segmentation: A review and suggestions for best practices[J]. Electronic Journal of Business Research Methods. 2013, 11 (1): pp2–15.
- [21] BERMÚDEZ L, KARLIS D, MORILLO I. Modelling unobserved heterogeneity in claim counts using finite mixture models[J]. Risks. 2020, 8 (1): 10.
- [22] LIU H, SUNIL RAO J. Generalized finite mixture of multivariate regressions with applications to therapeutic biomarker identification[J]. Statistics in medicine. 2020, 39 (28): 4301–4324.
- [23] TOHKA J, KRESTYANNIKOV E, DINOVI D, et al. Genetic algorithms for finite mixture model based voxel classification in neuroimaging[J]. IEEE transactions on medical imaging. 2007, 26 (5): 696–711.

- [24] MORGAN C J, LENZENWEGER M F, RUBIN D B, et al. A hierarchical finite mixture model that accommodates zero-inflated counts, non-independence, and heterogeneity[J]. *Statistics in medicine*. 2014, 33 (13): 2238–2250.
- [25] MICHAEL S, MELNYKOV V. An effective strategy for initializing the em algorithm in finite mixture models[J]. *Advances in Data Analysis and Classification*. 2016, 10: 563–583.
- [26] PANIĆ B, KLEMENC J, NAGODE M. Improved initialization of the em algorithm for mixture model parameter estimation[J]. *Mathematics*. 2020, 8 (3): 373.
- [27] MCLACHLAN G J, BEAN R W, PEEL D. A mixture model-based approach to the clustering of microarray expression data[J]. *Bioinformatics*. 2002, 18 (3): 413–422.
- [28] STÄDLER N, BÜHLMANN P, VAN DE GEER S. ℓ_1 -penalization for mixture regression models[J]. *Test*. 2010, 19: 209–256.
- [29] KHALILI A. An overview of the new feature selection methods in finite mixture of regression models[J]. *Journal of the Iranian Statistical Society*. 2022, 10 (2): 201–235.
- [30] JABER M I, SONG B, TAYLOR C, et al. A deep learning image-based intrinsic molecular subtype classifier of breast tumors reveals tumor heterogeneity that may affect survival[J]. *Breast Cancer Research*. 2020, 22: 1–10.
- [31] ACOSTA P H, PANWAR V, JARMALE V, et al. Intratumoral resolution of driver gene mutation heterogeneity in renal cancer using deep learning[J]. *Cancer research*. 2022, 82 (15): 2792–2806.
- [32] GAO F, WANG W, TAN M, et al. Deepcc: a novel deep learning-based framework for cancer molecular subtype classification[J]. *Oncogenesis*. 2019, 8 (9): 44.
- [33] LUO Z, YAO X, SUN Y, et al. Regression-based heterogeneity analysis to identify overlapping subgroup structure in high-dimensional data[J]. *Biometrical Journal*. 2022, 64 (6): 1109–1141.
- [34] REN M, ZHANG Q, ZHANG S, et al. Hierarchical cancer heterogeneity analysis based on histopathological imaging features[J]. *Biometrics*. 2022, 78 (4): 1579–1591.
- [35] DE SOUSA V M L, CARVALHO L. Heterogeneity in lung cancer[J]. *Pathobiology*. 2018, 85 (1-2): 96–107.
- [36] MARINO F Z, BIANCO R, ACCARDO M, et al. Molecular heterogeneity in lung cancer: from mechanisms of origin to clinical implications[J]. *International journal of medical sciences*. 2019, 16 (7): 981.

- [37] ROY M, FOWLER A M, ULANER G A, et al. Molecular classification of breast cancer[J]. PET clinics. 2023.
- [38] ASLEH K, RIAZ N, NIELSEN T O. Heterogeneity of triple negative breast cancer: Current advances in subtyping and treatment implications[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. 2022, 41 (1): 1–26.
- [39] LI W, LUO S, HE Y, et al. Subgroup analysis using bernoulli-gated hierarchical mixtures of experts models[J]. Statistics in Medicine. 2023, 42 (26): 4681–4695.
- [40] IM Y, HUANG Y, HUANG J, et al. Bayesian hierarchical finite mixture of regression for histopathological imaging-based cancer data analysis[J]. Statistics in medicine. 2022, 41 (6): 1009–1022.
- [41] TRAN K A, KONDRASHOVA O, BRADLEY A, et al. Deep learning in cancer diagnosis, prognosis and treatment selection[J]. Genome Medicine. 2021, 13 (1): 1–17.
- [42] CHEN R J, LU M Y, WILLIAMSON D F, et al. Pan-cancer integrative histology-genomic analysis via multimodal deep learning[J]. Cancer Cell. 2022, 40 (8): 865–878.
- [43] SHMATKO A, GHAFARI LALEH N, GERSTUNG M, et al. Artificial intelligence in histopathology: enhancing cancer research and clinical oncology[J]. Nature cancer. 2022, 3 (9): 1026–1038.
- [44] KHALILI A, CHEN J. Variable selection in finite mixture of regression models[J]. Journal of the american Statistical association. 2007, 102 (479): 1025–1038.
- [45] TIBSHIRANI R. Regression shrinkage and selection via the lasso[J]. Journal of the Royal Statistical Society Series B: Statistical Methodology. 1996, 58 (1): 267–288.
- [46] ZHANG C H, HUANG J. The sparsity and bias of the lasso selection in high-dimensional linear regression[M]//[S.l.]: [s.n.], 2008.
- [47] HUANG J, MA S, ZHANG C H. Adaptive lasso for sparse high-dimensional regression models[J]. Statistica Sinica. 2008: 1603–1618.
- [48] FAN J, LI R. Variable selection via nonconcave penalized likelihood and its oracle properties[J]. Journal of the American statistical Association. 2001, 96 (456): 1348–1360.
- [49] ZHANG C H. Nearly unbiased variable selection under minimax concave penalty[M]//[S.l.]: [s.n.], 2010.
- [50] BREHENY P, HUANG J. Coordinate descent algorithms for nonconvex penalized regression, with applications to biological feature selection[J]. The annals of applied statistics. 2011, 5 (1): 232.

- [51] BOYD S, PARIKH N, CHU E, et al. Distributed optimization and statistical learning via the alternating direction method of multipliers[J]. *Foundations and Trends® in Machine learning*. 2011, 3 (1): 1–122.
- [52] WANG Y, YIN W, ZENG J. Global convergence of admm in nonconvex nonsmooth optimization[J]. *Journal of Scientific Computing*. 2019, 78: 29–63.
- [53] REN M, ZHANG S, ZHANG Q, et al. Gaussian graphical model-based heterogeneity analysis via penalized fusion[J]. *Biometrics*. 01 2021, 78. DOI: 10.1111/biom.13426.
- [54] ZHU K, SHANG D, CHEN L. A pyroptosis-related signature predicts overall survival and immunotherapy responses in lung adenocarcinoma[J]. *Frontiers in Genetics*. 2022, 13: 891301.
- [55] LI J, LONG Y, SUN J, et al. Comprehensive landscape of the st3gal family reveals the significance of st3gal6-as1/st3gal6 axis on egfr signaling in lung adenocarcinoma cell invasion[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022, 10: 931132.
- [56] CHU M P, KRIANGKUM J, VENNER C P, et al. Addressing heterogeneity of individual blood cancers: the need for single cell analysis[J]. *Cell biology and toxicology*. 2017, 33: 83–97.
- [57] CHAUHAN R, VINOD P, JAWAHAR C. Exploring genetic-histologic relationships in breast cancer[C]//IEEE, 2021 IEEE 18th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI). [S.l.]: IEEE, 2021: 1187–1190.
- [58] SCRULLA L, FOP M, MURPHY T B, et al. mclust 5: clustering, classification and density estimation using gaussian finite mixture models[J]. *The R journal*. 2016, 8 (1): 289.
- [59] CHOI H, NA K J. Integrative analysis of imaging and transcriptomic data of the immune landscape associated with tumor metabolism in lung adenocarcinoma: clinical and prognostic implications[J]. *Theranostics*. 2018, 8 (7): 1956.
- [60] YANG X, YAN X, HUANG J. High-dimensional integrative analysis with homogeneity and sparsity recovery[J/OL]. *Journal of Multivariate Analysis*. 2019, 174: 104529. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0047259X18305165>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmva.2019.06.007>.
- [61] LIANG J, CHEN K, LIN M, et al. Robust finite mixture regression for heterogeneous targets[J]. *Data Mining and Knowledge Discovery*. 2018, 32: 1509–1560.
- [62] KHALILI A, LIN S. Regularization in mixture of regression models with diverging number of parameters[J]. *Biometrics*. 2013, 69 (2): 436–446.

致谢

感谢