

密级 _____

硕士学位论文



基于机器学习的血肿周围组织模型预测脑出血预后的研究

作者姓名： _____ 齐欣

指导教师： _____ 杨超 教授

学科专业： _____ 影像医学与核医学

大 连 医 科 大 学

中图分类号 R445.2

密级

基于机器学习的血肿周围组织模型预测脑出血预后的研究

Machine Learning-based Perihematoma Tissue Features to
Predict Clinical Outcome after Spontaneous Intracerebral
Hemorrhage

齐欣

计：学位论文：44 页

表 格： 3 个

插 图： 6 幅

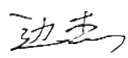
指 导 教 师：杨超 教授

申请学位级别：硕士学位

学科（专业）：影像医学与核医学

培养单位：大连医科大学附属二院

完成时间：二〇二二年二月

答辩委员会主席： 

独 创 性 声 明

本人声明所呈交的学位论文是本人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，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过的研究成果，也不包含为获大连医科大学或其他教育机构的学位或证书而使用过的材料。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谢意。

学位论文作者签名： 齐欣

签字日期： 2022 年 05 月 24 日

关于学位论文使用授权的说明

本学位论文作者完全了解学校有关保留、使用学位论文的规定，同意学校保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅。本人授权大连医科大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存和汇编本学位论文。

本学位论文属于（请在以下相应方框内打“√”）：

1. 保密☐，在___年解密后适用本授权书。
2. 不保密☒.

作者签名： 齐欣

日期：2022 年 05 月 24 日

导师签名： 杨晓

日期：2022 年 05 月 24 日

目 录

一、摘要.....	1
(一) 中文摘要.....	1
(二) 英文摘要.....	4
二、正文.....	8
(一) 前言.....	8
(二) 材料与方法.....	10
1. 病例收集.....	10
2. 临床及影像学资料分析.....	10
3. 图像获取和分割.....	10
4. 影像组学特征提取和降维.....	11
5. 模型的建立与验证.....	12
6. 统计学方法.....	13
(三) 结果.....	14
1. 患者临床及影像学资料.....	14
2. 特征值筛选结果.....	15
3. 两种预后预测模型的性能评估.....	16
(四) 讨论.....	19
1. 临床及影像学预测因素分析.....	19
2. 影像组学预测模型.....	20
3. 继发性损伤与预后的相关性.....	21
4. 血肿周围组织与预后的相关性.....	21
5. 两个模型的预测效能评价.....	22
(五) 结论.....	25
(六) 参考文献.....	26

三、综述.....	32
(一) 综 述.....	32
(二) 参考文献.....	38
四、攻读学位期间发表文章情况.....	43
五、致谢.....	44

基于机器学习的血肿周围组织模型预测脑出血预后的研究

硕士研究生：齐欣

指导教师：杨超 教授

专业名称：影像医学与核医学

摘要

目的

脑出血（intracranial hemorrhage, ICH）是指非外伤性的脑实质内出血，是对人类生命和生活能力危害性最大的一种卒中。本次研究旨在建立一个基于非增强计算机断层扫描（non-contrast computer tomography, NCCT）的血肿加血肿周围组织的联合模型，与传统的单一血肿模型进行比较，探讨血肿周围组织对预测脑出血患者功能预后的重要性，并进行脑出血预后相关危险因素分析。

材料与方法

1. 病例收集

我们收集了自 2019 年 1 月至 2020 年 5 月就诊于大连医科大学附属第二医院的自发性脑出血患者。根据改良 Rankin 评分（mRS）量表评判脑出血患者发病后 3 个月时的功能状态。

纳入标准：入院时经临床及影像学检查证实为原发性脑出血患者；年龄大于 18 岁；出现症状的 24h 内接受了基线非增强 CT 扫描并于获取基线 CT 的 48h 内获得随访 CT；影像学检查结果及临床资料齐全。

排除标准：患者在基线或随访 CT 前接受了手术或介入治疗；外伤、肿瘤及动脉瘤等导致的继发性脑出血；孤立性脑室出血或蛛网膜下腔出血；颅内多发血肿；图像伪影较大；发病后 3 个月内失访患者。

2. 临床资料分析

回顾性收集每名患者的首次及随访 NCCT 图像及其临床资料，包括年龄、性别、高血压病史、发病距基线 NCCT 时间、血肿位置、是否合并脑室出血、基线 NCCT 血肿体积及是否发生血肿扩大。血肿体积使用 3D Slicer 软件进行测量，脑

室血肿不计入血肿总体积内。

3. 图像分割

收集 ICH 患者首次就诊时的 CT 图像并导入 3D Slicer 软件, 由一名具有 2 年诊断经验的影像科医师采用半自动分割算法逐层勾画血肿感兴趣区 (region of interest, ROI) 生成血肿 VOI 模型。血肿勾画完成后我们使用 “margin” 算法, 使血肿在三维空间向外扩展 1cm 得到血肿加血肿周围组织联合模型。为了评价观察者间的可重复性, 我们进行了组间相关系数 (interclass correlation coefficient, ICC) 检验。我们从此批次患者中随机选择出 20 名患者的图像由一名富有 7 年工作经验的影像科医师进行重新勾画, 然后计算两名影像科医师的组间一致性, 当 $ICC > 0.75$ 时表明一致性较好。

4. 特征选择和模型建立

我们基于 3D Slicer 软件分别从血肿本身和血肿加血肿周围组织的 ROI 图像中提取出影像组学特征, 我们去除了 $ICC \leq 0.75$ 的特征值, 将特征值文件导入医准-达尔文智能平台, 经过降维处理后筛选出预测性能最优的特征值。我们比较了四种机器学习分类器对分类模型的预测效能, 选择预测性能最优的算法建立预测模型, 用曲线下面积 (area under the curve, AUC) 评估放射组学模型的预测性能。

结果

1. 临床基线资料

在本次研究中, 我们共纳入 118 名脑出血患者, 其中预后良好组 58 例, 预后不良组 60 例。年龄、性别、高血压、血肿位置及是否合并脑室出血在两组间差异均无统计学意义, 但是预后不良组的脑出血患者具有较大的基线血肿体积, 并且发病距基线 NCCT 的时间明显缩短, 差异具有统计学意义。我们依据随访 CT 图像将 118 名脑出血患者分为血肿扩大组 38 例及血肿未扩大组 80 例, 在血肿扩大组中, 患者预后不良及死亡的发生率明显增加, 差异具有统计学意义。

2. 特征值筛选结果

本次研究在排除了 $ICC \leq 0.75$ 的特征值后, 分别保留了血肿模型和血肿加血肿周围组织联合模型的 1130 个影像组学特征, 经过最优特征筛选、根据模型选择及迭代筛选特征三种降维方式处理后每个模型保留了 8 个目标特征。我们选择了预测性能最优的逻辑回归算法建立预测模型, 模型的稳定性通过五折交叉验证进行

检验。

3. 预测模型性能评估

单一血肿模型：平均 AUC 值 0.83，标准差 0.07；准确性 0.80，敏感性 0.81，特异性 0.78，阳性预测值 0.76，阴性预测值 0.83，F1 值 0.79，约登指数 0.59。

血肿与血肿周围组织联合模型：其预测效能及模型的稳定性明显优于单一血肿模型，平均 AUC 值 0.88，标准差 0.05；准确性 85%，敏感性 84%，特异性 85%，阳性预测值 84%，阴性预测值 85%，F1 值 0.84，约登指数 0.69。

结论

基于 NCCT 的血肿和血肿周围组织的联合模型较单一血肿模型可以更准确地预测脑出血患者的功能预后，血肿周围组织可能为临床提供了更多预后相关的信息，并有望作为一个有价值的靶点提高 ICH 患者预后的预测效能。

关键词：脑出血 血肿周围组织 机器学习 预后预测

Machine Learning-based Perihematomal Tissue Features to Predict Clinical Outcome after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage

Master degree candidate: Qi Xin

Master Tutor: Prof. Yang Chao

Major: Medical Imaging and Nuclear Medicine

Abstract

Objective

Intracerebral hemorrhage (ICH) refers to non-traumatic hemorrhage in the brain parenchyma. It is the second most common form of stroke and one of the major causes of morbidity and mortality worldwide. This study aimed to develop a radiomics-based hematoma plus perihematomal tissue non-contrast computer tomography (NCCT) model to predict the short-term functional outcome in patients with ICH and to compare its predictive performance with that of the hematoma model, and analyzed risk factors for cerebral hemorrhage prognosis.

Materials and Methods

1. Patients

ICH patients were reviewed from the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University between January 2019 and May 2020. Functional outcome at 3 months after ictus was divided into good outcome ($mRS \leq 2$) and poor outcome ($mRS \geq 3$).

Inclusion criteria: All the patients were diagnosed with spontaneous ICH by clinical and imaging examinations and were >18 years old. All the patients underwent baseline NCCT within 24 h after the onset of symptoms and performed follow-up CT within 48 h after the baseline CT. Imaging examination results and clinical data are complete.

Exclusion criteria: patients underwent surgical treatment before primary CT or follow-up CT; hemorrhage caused by tumor, trauma or aneurysm; intraventricular hemorrhage or subarachnoid hemorrhage only; multiple hematoma; severe image artifacts; patients were lost to follow-up within 3 months after onset.

2. Clinical variables

We collected NCCT images and clinical characteristics from patients, including gender, age, hypertension, localization of hematoma, the time between the ICH onset and the primary NCCT, the presence of intraventricular hemorrhage and hematoma expansion. Hematoma volume was measured on baseline NCCT scans using 3D Slicer software. Intraventricular hemorrhage was not included in the volume of hemorrhage.

3. Image segmentation

The hematoma was segmented semi-automatically on each slice of initial NCCT images by one radiologist with 2 years of experience, and region of interest (ROI) were labeled using 3D Slicer software. After outlining the hematoma, the ROI of the hematoma plus perihematomal tissue model were obtained with a region-growing algorithm that automatically expanded 1 cm of hemorrhage within the three-dimensional (3D) space of the images. If the ventricles and skull were involved in the ROI after expansion, these areas were removed manually. The inter-class correlation coefficient (ICC) test was performed to evaluate the reproducibility between observers. Images of twenty patients were selected randomly for re-segmented by a senior radiologist with 7 years of experience, $ICC > 0.75$ indicated high stability.

4. Feature selection and model construction

Radiomics features were extracted from the hematoma and hematoma plus perihematomal tissue images, respectively. Features with an $ICC \leq 0.75$ were excluded, the radiomics feature selection and analyses were performed using the Darwin Scientific Research Platform. To avoid dimensional disasters, three approaches were chosen to gradually select the optimal features. We compared the performance of four machine learning algorithms and selected the algorithm with the best prediction performance to build the prediction model. AUC were employed to evaluate the predictive performance

of the radiomics models.

Result

1. Clinical characteristics

In this study, 118 patients with intracerebral hemorrhage were enrolled, with 58 patients categorized as having a good outcome and 60 patients as having a poor outcome. No significant difference was found in the demographic and clinical variables of age, gender, hypertension, location of the hematoma, and the presence of intraventricular hemorrhage. However, Patients with poor outcomes had significantly larger ICH volumes (10.7 mL versus 5.9 mL; $p < 0.001$) and shorter time intervals from symptom onset to NCCT (3 h versus 6 h; $p < 0.001$). According to follow-up CT images, 118 patients with intracerebral hemorrhage were divided into the expanded hematoma group (38 cases) and the non-expanded hematoma group (80 cases). The incidence of poor prognosis and mortality was significantly higher in the group with hematoma enlargement than in the group without hematoma enlargement, the difference was statistically significant.

2. Feature importance and analysis

Features with an $ICC \leq 0.75$ were excluded. In total, 1,130 radiomics features were remained from the hematoma model and hematoma plus perihematoma tissue model, respectively. The SelectPercentile method, SelectFromModel method and iterative screening method were used for feature screening. Finally, the top eight features in each model were retained. Logistic regression (LR) algorithms that conducted the talent performance for outcome prediction was evaluated. The stability of the prognosis model was examined by five-fold cross-validation.

3. Comparison of model prediction performance

Hematoma model: The average AUC value of the hematoma model to predict functional clinical outcome was 0.83 (standard deviation=0.07). The accuracy, sensitivity, specificity, PPV, NPV, F1 score and Youden's index were 0.80, 0.81, 0.78, 0.76, 0.83, 0.79 and 0.59.

Hematoma plus perihematoma model: The average AUC value of the hematoma

plus perihematoma model to predict functional clinical outcome was 0.88 (standard deviation=0.05). The accuracy, sensitivity, specificity, PPV, NPV, F1 score and Youden's index were 0.85, 0.84, 0.85, 0.84, 0.85, 0.84 and 0.69.

Conclusion

Analysis of the hematoma plus perihematoma tissue NCCT-based radiomics could potentially identify the progression of a hematoma more accurately, which implied that perihematoma tissue could provide more prognosis-related characteristics in the early stage, and could be a valuable clinical target to enhance the prediction of outcomes in patients with ICH.

Keywords: Intracerebral hemorrhage Perihematoma tissue Machine learning

Outcome prediction

前言

脑卒中是一种急性脑血管疾病，是由于大脑的供血血管突然破裂或发生阻塞引起的，从而阻止血液流向大脑而导致脑组织损伤的一组疾病，包括缺血性和出血性卒中。颈内动脉和椎动脉的闭塞和狭窄可导致缺血性脑卒中的发作，发病人群多在 40 岁以上，男性较女性多见。脑出血（intracranial hemorrhage, ICH）约占所有脑卒中的 20%，是对人类生命和生活能力危害性最大的一种卒中^[1]，相较于缺血性脑卒中，出血性脑卒中具有发病率高和死亡率高的特点。据报道，脑出血 30 天的病死率约为 40%，1 年内死亡率约为 54%，仅 12%~39% 的患者可以达到长期的功能独立^[2]。因此在早期阶段对脑出血患者预后进行精准预测，这对于患者尽早确定治疗方式并及时分流到适宜的护理水平具有重要意义。

血肿形成过程中溢出的血液导致的血肿周围组织破坏以及血肿生长和血肿周围水肿发展所产生的占位效应引起的相关颅内压升高通常被认为是导致临床恶化和死亡的重要事件^[3,4]。血肿扩大作为脑出血患者的一种影像学表现，是高血压性脑出血的一种常见现象。血肿扩大被定义为随访 CT 相较于基线 CT 扫描，血肿体积比例增加 33% 或血肿体积绝对值增加 6mL^[5]。血肿是否发生扩大可以反映血肿的稳定性，部分患者入院后血肿趋于稳定，对血肿周围组织的压迫减轻，临床治疗上可能会选择保守治疗进行干预。而大约有三分之一的脑出血患者会发生血肿扩大，表现为神经损伤，并导致了患者神经功能预后的恶化^[6-8]。有研究表明，脑出血的再出血每增加 1mL 可增加患者 5% 的死亡率和不良的功能预后^[9]。

非增强计算机断层扫描作为脑出血患者评估病情的标准调查工具^[10]，相较于磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI），CT 可以在较短时间内对病情不稳定的患者进行多次扫描。前期研究已经发现一些 CT 征象，如黑洞征、岛征、卫星征和混杂征对 ICH 患者不良预后的评估具有重要意义^[11,12]。但上述指标均为定性的影像学特征，易受观察者主观影响，其预测脑出血预后的敏感性和特异性在不同结果中差别往往较大^[13]。影像组学是一种新兴的图像数据深度挖掘和定量分析技术，它是一种基于体素的分析技术，可以使研究人员获得更客观、定量和人眼难以识别的图像特征^[14]。影像组学的特征提取和分析方法已应用于多种疾病（如早期肺癌、肝癌）的检测、诊断、治疗及预后评估等方面，并且取得了满意效果^[15]。

Xu 等学者^[16]通过机器学习勾画脑内血肿，建立了较为准确的高血压性脑出血 6 个月预后的预测模型。但既往大多数医学疗法的研究都集中在限制血肿扩大或减少血肿体积上，对最终结果影响不大。

血肿引起的神经元损伤是不可逆的，但血肿周围组织的损伤可能是可逆的。血肿周围水肿（perihematoma edema, PHE）被认为是脑出血后继发性损伤的放射学标志^[17]，有证据表明 PHE 可能导致脑出血患者预后不良^[18]。鉴于人们将脑出血后的继发性损伤作为治疗目标的兴趣日益增加，PHE 被越来越多地用作评估临床试验中各种治疗干预措施的潜在疗效。Murthy 等人^[19]发现，脑出血后超过 72h 的 PHE 增长率是脑出血患者死亡率和不良功能结局的独立预测因子，并且基线血肿体积与 PHE 增长呈正相关。但 PHE 形成的时间往往较晚，一般认为出血引起的水肿在 48-72 小时最大，持续约 1-2 周^[20]。形成水肿时一部分患者的血肿往往已经发生扩大，对预后产生不良影响，因此我们需要在较早期判断血肿的发展情况，并及早进行干预，这对于改善脑出血的预后至关重要。

Huan 等人^[21]发现 72h 的血肿周围水肿的平均 CT 值与脑出血患者预后不良呈负相关，并且血肿周围水肿的平均 CT 值预测能力优于 PHE 绝对体积和延伸距离，是预测脑出血预后的较好指标。还有学者通过磁共振波谱（magnetic resonance spectroscopy, MRS）在脑出血周围水肿区域、邻近无水肿或可忽略水肿的损伤组织中识别可挽救的脑组织^[22]。可见血肿周围组织可以在早期提供更多的预后信息，及早进行相应的临床治疗，这对于降低患者的死亡率具有重要意义。因此本研究旨在建立一个基于放射组学的血肿和血肿周围组织的联合模型来预测脑出血患者的功能预后结果，并将其预测性能与传统的单一血肿模型进行比较，从而为临床提供更精准的脑出血预后评估方法。

材料与方法

1. 病例收集

本次研究经大连医科大学附属第二医院伦理委员会批准，收集了自 2019 年 1 月至 2020 年 5 月就诊于大连医科大学附属第二医院的自发性脑出血患者。

纳入标准：入院时经临床及影像学检查证实为原发性脑出血患者；年龄大于 18 岁；出现症状的 24h 内接受了基线非增强 CT 扫描并于获取基线 CT 的 48h 内获得随访 CT；影像学检查结果及临床资料齐全。

排除标准：患者在基线或随访 CT 前接受了手术或介入治疗；外伤、肿瘤及动脉瘤等导致的继发性脑出血；孤立性脑室出血或蛛网膜下腔出血；颅内多发血肿；图像伪影较大；发病后 3 个月内失访患者。

本次研究采用改良 Rankin 评分（mRS）量表对脑出血患者进行随访，记录并评估患者发病后 3 个月时的功能预后结果。具体 mRS 评分量表如图 1 所示。

患者状况	评分标准
完全无症状	0
尽管有症状，但未见明显残障，能完成所有经常从事的职责和活动	1
轻度残障，不能完成所有从前从事的活动，但能处理个人事务而不需帮助	2
中度残障，需要一些协助，但行动不需要协助	3
重度残障，离开他人协助不能行走，以及不能照顾自己的身体需要	4
严重残障，卧床不起、大小便失禁、需持续护理和照顾	5
死亡	6

图 1 改良 Rankin 评分（mRS）量表

2. 临床及影像学资料分析

我们收集了每名患者的首次和随访 NCCT 图像以及临床资料，包括年龄、性别、高血压病史、发病距基线 NCCT 时间、血肿位置、是否合并脑室出血、基线 NCCT 的血肿体积及是否发生早期血肿扩大。血肿扩大定义为随访 CT 扫描较基线 CT，血肿体积比例增加 33%或血肿体积绝对值增加 6mL。血肿体积使用 3D Slicer 软件进行测量^[23]，脑室血肿不计入血肿总体积内。

3. 图像获取和分割

本次研究获取的 NCCT 图像均采用 Philips Ingenuity CT 128 扫描仪进行扫描，

采用头颅标准扫描方案进行图像采集。扫描范围为从颅底至颅顶，层厚 5mm，管电压 120kV，管电流 280-320mAs，矩阵 512×512 。

将脑出血患者首次就诊时的 CT 图像导入 3D Slicer 软件，由一位具有两年诊断经验的影像科医师采用半自动分割算法逐层勾画血肿感兴趣区，生成血肿 VOI 模型。与手动分割相比，半自动分割方法可以明显减少人为造成的误差^[24]。血肿周围组织被定义为紧邻血肿边缘的一圈组织，Morotti 等学者通过 CT 灌注研究血肿周围 1cm 内的血肿周围组织灌注与脑出血预后的关系，得出脑出血周围组织脑血流量（cerebral blood flow, CBF）减低与不良预后有关^[25]，因此，本次研究血肿周围组织被定义为血肿周围 1cm 内的区域。血肿分割完成后我们采用“margin”算法，使血肿在三维空间内向外扩展 1cm 得到血肿加血肿周围组织联合模型。如果外扩后的 ROI 范围包括脑室或颅骨，我们将会手动擦除这些区域。

为了评价观察者间的可重复性，我们进行了组间相关系数（interclass correlation coefficient, ICC）检验。我们从此批次患者中随机选择出 20 名患者的图像由一名富有 7 年工作经验的影像科医师进行重新勾画，然后计算两名影像科医师的组间一致性，当 $ICC > 0.75$ 时表明一致性较好。所有勾画的 ROI 图像都由一名富有 10 年工作经验的神经影像科专家进行审查，在勾画和检查过程中所有医师对临床资料及预后结果采取盲法。

4. 影像组学特征提取和降维

我们基于 3D Slicer 软件（版本 4.10.2）分别从血肿本身和血肿加血肿周围组织的 ROI 图像中提取出影像组学特征，包括形状特征：描述了 ROI 的几何特性及其形状特征；一阶特征：反映了体素值在 ROI 中的分布，但不涉及体素的空间排列，是基于直方图的属性，如体素强度的平均值、中间值、最大值、最小值以及它们的偏度、峰度等，其中偏度（skewness）是用来描述随机变量概率分布的不对称性，峰度（Kurtosis）是用来描述随机变量概率分布的陡峭程度，在这里需要说明的是，平均值、中间值、最大值、最小值以及偏度、峰度是基于每个 ROI 整体内的所有体素进行计算，体现的是整体性的分布特征；纹理特征：描述了空间排列的体素强度，是通过计算相邻体素之间的统计相互关系而得出，反映了病变的异质性。主要包括以下内容：（1）灰度共生矩阵（gray-level co-occurrence matrix, glcm）：在一定的距离范围内，反映体素的灰度在关于方向、相邻间隔、变化幅

度等方面的信息，是分析图像空间相关性的基础；(2) 灰度依赖矩阵 (gray-level dependence matrix, gldm)：是指计算给定图像的灰度差分布概率密度函数；(3) 灰度区域大小矩阵 (gray-level size zone matrix, glszm) 与灰度游程矩阵 (gray-level run-length matrix, glrlm)：两者计算过程十分相似，量化在特定方向内具有相同灰度级别的连接体素的数量；(4) 邻域灰度差矩阵 (neighborhood gray-tone difference matrix, ngtdm)：指不同灰度的体素与周围的体素之间的平均值的差值总和；(5) 高阶统计特征：如拉普拉斯变换和小波变换^[26]。

首先，我们去除了 $ICC \leq 0.75$ 的特征值，将保留的特征值文件导入医准-达尔文智能平台 (<http://211.145.67.46:8590/>)。我们采用最小最大值归一化对数据进行预处理，将像素值全部归一化到 0 和 1 之间。为了避免维数灾难，本次研究依次采用了三种方法对特征进行降维，以筛除冗余特征。

(1) 最优特征筛选 (SelectPercentile)：通过统计方法，筛选出对分类最重要的前 10% 的特征；

(2) 根据模型选择 (SelectFromModel)：根据模型给出的重要性分数，筛去低于阈值 (即所有特征重要性的平均值) 的特征；

(3) 迭代筛选特征 (Iterative screening)：每次训练结束后筛掉重要性最低的特征，反复训练分类器，直至分类性能开始出现下降或达到最少特征数。

5. 模型的建立与验证

我们将四种机器学习分类器对分类模型的预测效能进行比较，包括逻辑回归 (logistic regression, LR)、支持向量机 (support vector machine, SVM)、随机森林 (random forest, RF) 和 K 邻近 (k-nearest neighbor, KNN)，选择预测性能最优的算法建立预测模型。用曲线下面积 (AUC) 评估放射组学模型的预测效能，AUC 值越大，代表模型的预测性能越佳。为了验证模型的稳定性，我们使用了五折交叉验证，将患者随机分为 5 个部分，其中 4 个部分作为训练组数据集，1 个部分作为测试组数据集。重复了 5 次，取 5 次测试集的平均预测值作为模型最终的预测结果。此外，模型的预测效能还通过构建混淆矩阵的准确性，敏感性，特异性，阳性预测值 (positive predictive value, PPV) 和阴性预测值 (negative predictive value, NPV) 来判定，F1 值越高反映模型的稳定性越好。约登指数的计算公式为敏感性 + 特异性 - 1，将约登指数的最大值定义为模型的最佳阈值。本次研究的方

法学流程图如图 2 所示。

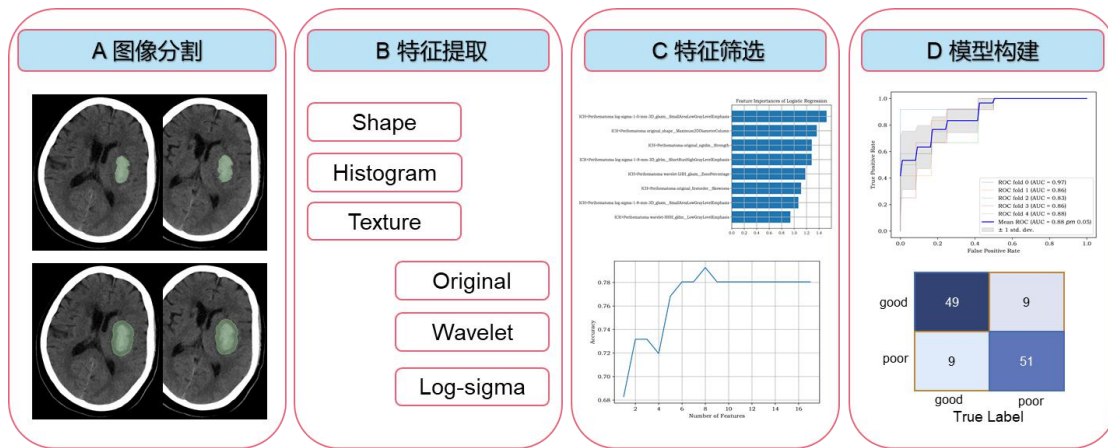


图 2 影像组学方法流程图

6. 统计学方法

患者的临床资料特征采用SPSS 26.0软件进行统计分析。首先采用Shapiro–Wilk检验定量资料各参数值是否符合正态分布，符合正态分布的定量资料以均数±标准差（standard deviation, SD）表示，非正态分布的定量资料数据以中位数、四分位间距（interquartile ranges, IQR）表示，分类变量以频率(百分比)表示。符合正态分布的定量资料且方差齐时，采用独立样本t检验，非正态分布定量资料数据采用非参数Mann–Whitney U检验。对于分类变量采用卡方检验或Fisher确切概率法。统计学检验结果 $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

结果

1. 患者临床及影像学资料

在本次研究中,我们共收集了 655 名脑出血患者,排除 537 名患者(包括继发性脑出血、无 48h 内随访 CT 或孤立性脑室出血),最终共纳入 118 名自发性脑出血患者,其中预后良好组 58 例($MRS \leq 2$ 分),预后不良组 60 例($MRS \geq 3$ 分),两组患者的人口统计学资料及临床变量如表 1 所示。预后良好的脑出血患者平均年龄为 58.8 岁,其中合并脑室出血的患者占 8.6% (5 例);预后不良的脑出血患者平均年龄为 63.1 岁,合并脑室出血的占 16.7% (10 例),差异均无统计学意义。在预后良好组中,脑叶出血患者占较大比例 32.8% (19 例),在预后不良组中,基底节区脑出血患者占绝对优势,为 51.7% (31 例),但差异并无统计学意义($P=0.960$)。此外,预后良好组与预后不良组在性别 ($P=0.488$),高血压病史 ($P=0.750$) 方面均无统计学差异。然而预后不良组较预后良好组具有更大的基线血肿体积 (10.7 mL: 5.9 mL; $P<0.001$),并且发病距基线 NCCT 时间明显缩短 (3 h: 6 h; $P<0.001$)。

表 1 预后良好组与预后不良组患者临床资料比较

	mRS 0-2 ($n = 58$)	mRS 3-6 ($n = 60$)	P 值
平均年龄(SD)	58.8 \pm 13.8	63.1 \pm 12.4	0.076
性别, 男	43 (74.1%)	41 (68.3%)	0.488
高血压病史	41 (70.7%)	44 (73.3%)	0.750
发病距基线 NCCT 时间(h, IQR)	6.0 (3.38-12.25)	3.0 (2.63-4.38)	<0.001*
血肿位置			0.960
脑叶	19 (32.8%)	9 (15.0%)	
基底节区	14 (24.1%)	31 (51.7%)	
丘脑	12 (20.7%)	15 (25.0%)	
脑干	4 (6.9%)	2 (3.3%)	
小脑	9 (15.5%)	3 (5.0%)	
合并脑室出血	5 (8.6%)	10 (16.7%)	0.191
基线 NCCT 血肿体积(mL, IQR)	5.85 (1.63 - 9.68)	10.70 (6.40-21.68)	<0.001*
血肿周围水肿	44 (75.9%)	53 (88.3%)	0.077
蛛网膜下腔出血	2 (3.4%)	5 (8.3%)	0.439

注: * P 表示差异具有统计学意义

我们依据随访 CT 图像是否发生血肿扩大,将 118 名脑出血患者分为血肿扩大

组 38 例及血肿未扩大组 80 例。在血肿扩大组中，预后不良的患者为 32 例，发生率为 84%；在血肿未扩大组中，预后不良的患者为 28 人，发生率仅为 35%，差异具有统计学意义 ($P<0.001$)；并且血肿扩大组具有更高的死亡率 15.8% (6 例)，明显高于血肿未扩大组 1.25% (1 例)，差异具有统计学意义 ($P<0.001$)。

2. 特征值筛选结果

本次研究在排除了 $ICC\leq 0.75$ 的特征值后，分别保留了血肿模型和血肿加血肿周围组织联合模型的 1130 个影像组学特征，包括 14 个形状特征，216 个一阶特征及 900 个纹理特征。我们比较了逻辑回归、支持向量机、随机森林和 K 邻近四种分类器对分类模型的预测效能，四种分类器对血肿模型及血肿与血肿周围组织联合模型预测脑出血预后的诊断效能如表 2 所示。

本次研究选择了预测性能最优的逻辑回归分类器建立最终的预测模型。1130 个特征依次经过最优特征筛选将特征数量减少到 113 个，再经过根据模型选择及迭代筛选特征降维方法，每个模型最终分别保留 8 个目标特征。如图 3A 所示，根据 8 个特征的权重值，我们发现 wavelet-LLH_gldm_LargeDependenceEmphasis、wavelet-LLL_gldm_DependenceVariance 和 log-sigma-1-0-mm-3D_gldm_Idn 在血肿模型中具有较高的预测价值。由图 3B 我们发现 log-sigma-1-0-mm-3D_glszm_SmallAreaLowGrayLevelEmphasis、original_shape_Maximum2DDiameterColumn、original_ngtdm_Strength 和 log-sigma-1-8-mm-3D_glrml_ShortRunHighGrayLevelEmphasis 在血肿与血肿周围组织联合模型中提供了更多的有效信息。

表 2 基于不同分类器的血肿模型及联合模型预测脑出血预后的诊断效能

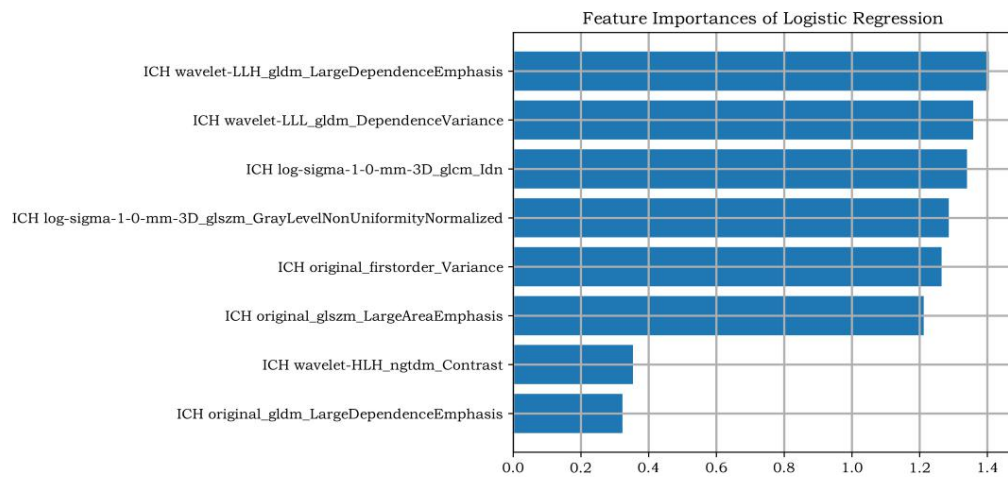
	LR			SVM			RF			KNN		
	AUC	Sens.	Spec.	AUC	Sens.	Spec.	AUC	Sens.	Spec.	AUC	Sens.	Spec.
血肿模型	0.83	0.79	0.76	0.82	0.68	0.88	0.81	0.84	0.71	0.80	0.68	0.76
血肿加血肿周围组织模型	0.89	0.95	0.76	0.88	0.95	0.76	0.87	0.74	0.88	0.83	0.79	0.76

(a) 验证集

	LR			SVM			RF			KNN		
	AUC	Sens.	Spec.	AUC	Sens.	Spec.	AUC	Sens.	Spec.	AUC	Sens.	Spec.
血肿模型	0.89	0.72	0.88	0.94	0.86	0.83	1.00	1.00	1.00	0.92	1.00	0.63
血肿加血肿周围组织模型	0.94	0.98	0.73	0.94	0.77	0.93	1.00	1.00	1.00	0.92	0.98	0.68

(b) 训练集

A



B

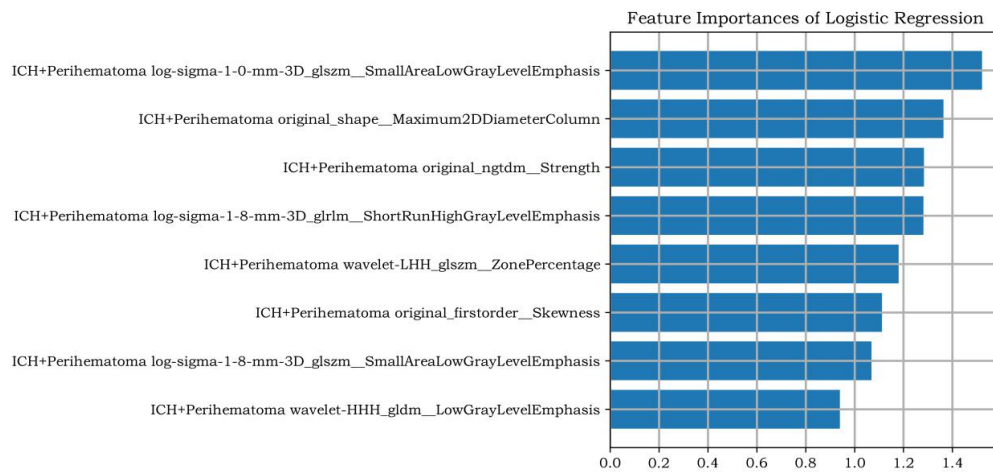


图3 采用三种降维方法后两种模型最终保留的8个目标特征

注：(A) 血肿模型；(B) 血肿和血肿周围组织联合模型。

3. 两种预后预测模型的性能评估

逻辑回归算法被认为能够有效减少数据过拟合的影响。本次研究采用了五折交叉验证，取 5 次测试集的平均值作为模型最终的预测结果，图 4A 及图 4B 分别表示血肿模型和血肿与血肿周围组织联合模型五折交叉验证的 AUC 图，蓝色线条代表五次验证的平均 AUC 值。单一血肿模型预测脑出血功能预后的平均 AUC 值为 0.83 ($SD=0.07$)，其五次运算的 AUC 值分别为 0.87、0.93、0.84、0.71 和 0.79；血肿与血肿周围组织联合模型预测脑出血功能预后的平均 AUC 值为 0.88 ($SD=0.05$)，其五次运算的 AUC 值分别为 0.97、0.86、0.83、0.86 和 0.88。如表 3 所示，基于单一血肿建立的预测模型效能，准确性 0.80；敏感性 0.81；特异性 0.78；阳性预测值 0.76；阴性预测值 0.83；F1 值 0.79；约登指数为 0.59。基于血肿与血肿周围组织建立的预测模型效能，准确性 0.85；敏感性 0.84；特异性 0.85；阳性预测值 0.84；阴性预测值 0.85；F1 值 0.84；约登指数为 0.69。图 5 显示了基于逻辑回归分类器得出的混淆矩阵。

表 3 基于逻辑回归分类器的血肿模型及联合模型预测脑出血预后的诊断效能

	AUC	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值	准确率	F1 值	约登指数
血肿模型	0.83	0.81	0.78	0.76	0.83	0.80	0.79	0.59
血肿加血肿周 围组织模型	0.88	0.84	0.85	0.84	0.85	0.85	0.84	0.69

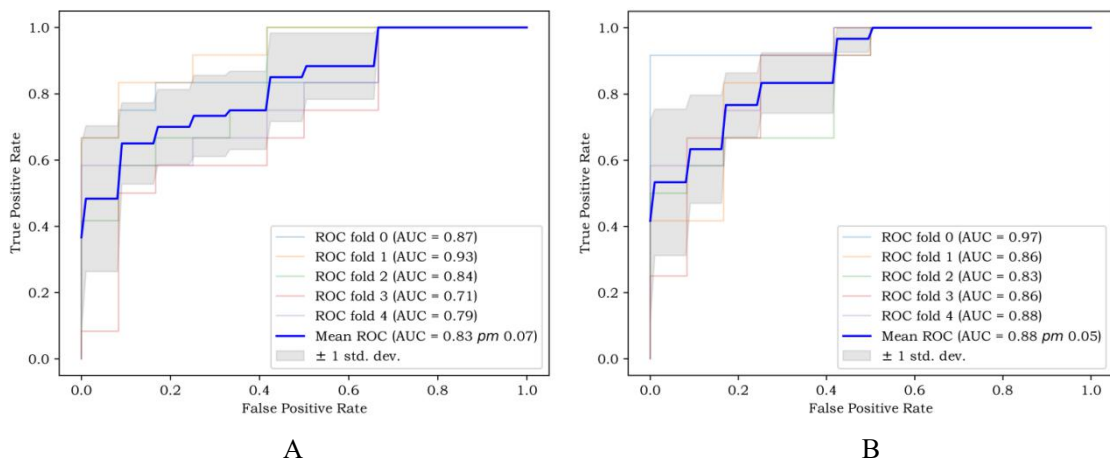


图 4 基于逻辑回归分类器预测脑出血预后的 ROC 曲线

注：(A) 血肿模型；(B) 血肿和血肿周围组织联合模型；蓝色线条为五折交叉验证的平均 ROC 值。

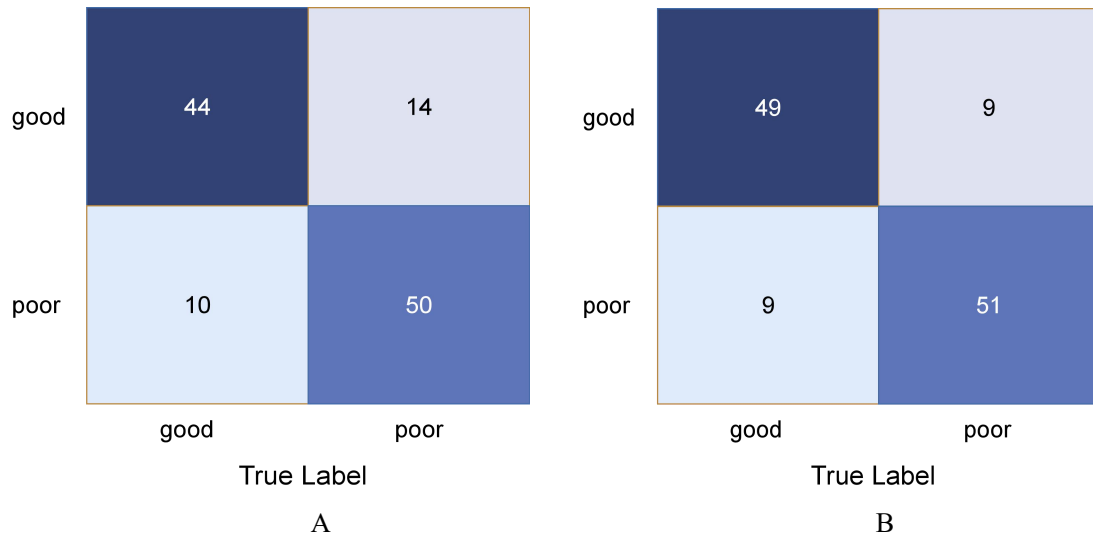


图 5 基于逻辑回归分类器预测脑出血预后的混淆矩阵

注：（A）血肿模型；（B）血肿和血肿周围组织联合模型。

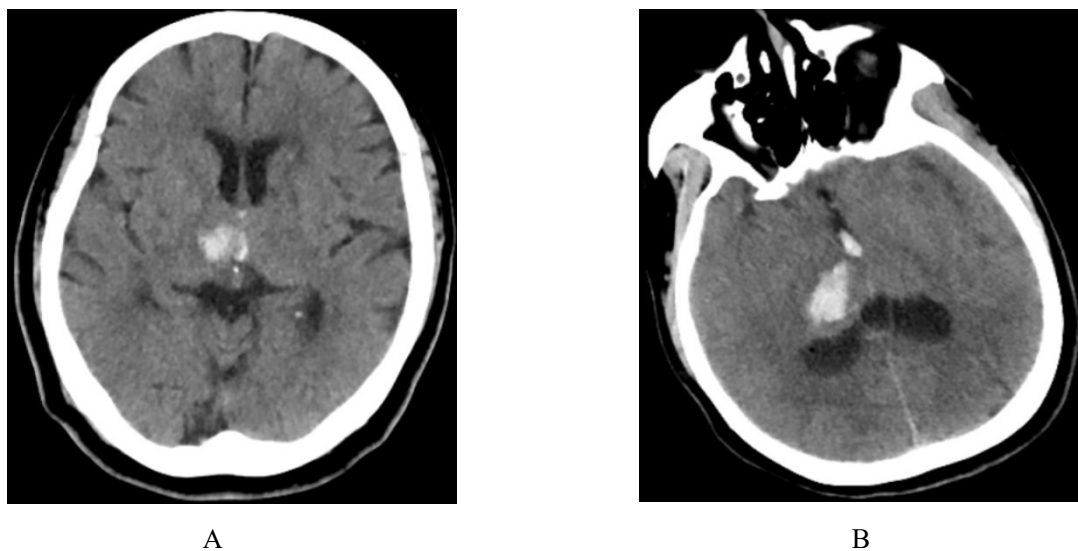


图 6 预后良好患者与预后不良患者首次 NCCT 图像

注：（A）一名 56 岁女性预后良好患者；（B）一名 47 岁女性预后不良患者。

讨论

在本次研究中，我们建立了血肿加血肿周围组织的联合模型，探讨其对脑出血患者功能预后结果的预测能力，并与传统的单一血肿模型进行比较。我们发现基于机器学习的血肿加血肿周围组织的预测模型具有最佳的诊断效能，说明血肿周围组织可以为临床医生提供更多的预后相关信息。

1. 临床及影像学预测因素分析

脑出血较脑梗死具有较强的破坏能力及更差的预后，且发病年龄较轻，会给患者及其家庭造成更沉重的经济及心理负担。近几年来，对于缺血性卒中的早期诊断及预后康复等研究方面要明显优于脑出血疾病，因此制备一套完善的诊疗方案，在早期阶段对脑出血患者进行治疗及预后改善，对临床医生及社会都具有重要的意义。近年来，许多学者对脑出血患者预后相关风险因素分析进行了较为全面的研究，Rodriguez-Luna 等人^[27]发现超早期血肿扩张速度（ultraearly hematoma growth, uHG）是预测脑出血患者发生血肿扩大和不良临床预后的可靠指标，并且 uHG>4.7 mL/h 可以提高 CTA 点征预测早期神经功能恶化、90 天死亡率和预后不良的敏感度。He 等人^[28]纳入了 1186 例接受了保守治疗的脑出血患者，通过 Logistic 回归分析得出年龄、住院天数、混合征、脑室扩大、蛛网膜下腔出血、中线移位、糖尿病及基线血肿量是预后不良的独立预测因素，在这些因素中，基线血肿量 >20mL 是影响预后最显著的因素，其次是血肿量在 10mL-20mL 之间。Flemming 等人^[29]发现在血肿体积小于 40mL 的脑出血患者中，从患者发病到出现症状的时间小于 17h 和格拉斯哥昏迷指数（GCS）小于或等于 13 分预示着不良的预后结局。

血肿扩大在急性脑出血患者中非常常见，血肿的增长可能反映了脑内小动脉的持续性出血或再出血^[30]。颅内动脉破裂后，脑实质内的血液在短时间内聚集使脑组织的局部压力升高，颅内压力的逐渐升高使局部脑组织缺血、缺氧，最终形成占位效应，对周围脑组织产生挤压。裴园利^[31]等学者发现高血压、卒中病史及不规则的血肿形态是脑出血患者发生血肿扩大的独立危险因素，血肿扩大可以增加脑出血患者预后不良的发生率。Davis 等人发现血肿增长是脑出血患者死亡率和功能预后的独立预测因素，血肿体积每增加 10%，患者死亡危险率就增加 5%^[6]，也有研究发现血肿增长是早期神经功能恶化的预测因子^[32]，这与本次研究中早期

血肿扩大患者发生不良预后及死亡风险明显增加的结果是一致的。在本研究中, 38 例早期血肿扩大患者中共有 32 例患者预后不良, 发生率高达 84%, 而在 80 例未发生早期血肿扩大的患者中, 预后不良的比例仅为 35%, 明显低于血肿扩大组, 并且血肿扩大组死亡率 (15.8%) 也明显高于血肿未扩大组 (1.25%)。这可能是由于脑内血肿形成后发生一系列脑损伤, 包括细胞凋亡、炎症反应介导的神经元和神经胶质细胞死亡及血管源性脑水肿^[33]。

在本次研究中, 较大的基线血肿体积和出现症状到首次 NCCT 时间的明显缩短与脑出血患者的不良结局相关, 较大的基线血肿体积可能导致对血肿周围组织产生更严重的压迫和不可逆的损伤, 并可能反映存在多个出血点^[34], 并且有研究发现基线脑出血量每增加 1mL, 患者死亡风险率增加 1%, 并且 24h 内脑出血量每增加 10%, 患者在改良 Rankin 评分量表上预后增加 1 分的风险增加 16%, 从独立行走进展到辅助独立或从辅助独立进展到不良预后的风险增加 18%^[35]。既往研究表明, 预后不良的患者从出现症状到首次 NCCT 的时间间隔明显缩短, 这与我们研究结果一致, 这可能与这些患者神经功能损伤的严重程度和更糟糕的入院状况有关^[36]。此外, 在预后良好组脑出血患者中, 脑叶出血患者比例明显增多 (32.8%), 其次为基底节区 (24.1%); 在预后不良组脑出血患者中, 基底节区血肿患者比例占据明显优势, 达 51.7%, 明显多于预后良好组患者。有研究表明, 与深部脑出血相比, 大叶性脑出血与神经预后的改善有关^[37], 然而本次研究显示血肿位置对脑出血患者预后影响差异不具有统计学意义, 因此脑出血患者预后相关危险因素分析在某些方面还存在一定的争议, 我们需要制定一种更客观、科学的方法来评估脑出血患者的临床预后情况。

2. 影像组学预测模型

影像组学通过从功能学及形态学图像中提取定量信息, 能够客观地反映组织的病理学和生理学特征, 并选取最优参数以保证最终结果的稳定性及可靠性, 具有简便、高效及准确性高等优势。Shen 等人^[38]通过对颅脑 CT 图像的纹理分析发现, 异质性有助于预测颅内血肿扩大, 经过滤波后提取的方差 ($V_{1.0}$) 和均匀度 ($U_{1.0}$ 、 $U_{1.8}$ 和 $U_{2.5}$) 能够客观的预测血肿扩大, 与以前定性和半定量评分系统中的漩涡征和 CTA 斑点征相比, 这种通过滤波量化 CT 纹理来分析血肿异质性的方法更客观、更全面。Song 等人^[39]建立了临床-放射学模型、影像组学模型、影像组学-放射学

模型及联合模型（影像组学-放射学-临床模型）用来识别具有早期血肿扩大风险的自发性脑出血患者，结果显示影像组学-放射学模型在辨别早期血肿扩大方面，明显优于放射学模型及影像组学模型，并且联合模型表现出优于其他三种模型的预测效能。Zhu 等人^[40]采用支持向量机（SVM）进行建模，通过构建放射组学-临床模型来预测自发性脑出血患者脑室内血肿的增长，在验证集中，该模型的 AUC 值为 0.71，敏感性和特异性分别为 0.81 和 0.64，可以较为准确的预测脑室出血增长。脑出血评分量表作为一种简单可靠的脑出血临床分级方法，可较为准确的评估脑出血患者 30 天的病死率，Nawabi 等人^[41]发现脑出血评分与基于机器学习的高通量 CT 图像特征预测脑出血患者出院时预后结果效能相当，而将脑出血评分与定量图像特征进行联合后，预测效能得到了显著提高。然而既往研究大多集中在血肿本身上，对改善脑出血患者最终预后结果影响不大。

3. 继发性损伤与预后的相关性

脑出血不仅通过出血的直接机械作用导致原发性脑损伤，而且经过几小时到几天的演变过程可导致继发性脑损伤^[42]，越来越多的证据表明，这种继发性过程导致脑出血后的神经恶化^[43]。出血后早期的 PHE 以血管源性为主，造成血肿周围组织的小血管受压，PHE 反应的逐渐进展可能导致了血肿周围组织不可逆损伤的持续发展，从而产生了较差的临床预后结果。在 Appelboom 等^[44]的研究中，血肿周围水肿的绝对体积被证明是脑出血患者短期不良预后的重要预测因子，特别是在那些血肿较小的患者中（ $\leq 30\text{cm}^3$ ），PHE 绝对体积每增加 10cm^3 ，出院时不良结局的几率增加 3.19 倍。Urday 等人^[45]将血肿周围水肿扩张率定义为 24h 的初始 CT 和 72h 随访 CT 的水肿体积差值除以时间间隔的比值，研究发现血肿周围水肿扩张率是脑出血患者 90 天死亡率的独立预测因子，并且脑出血后 24h 内的血肿周围水肿扩张率增长越快，预后越差。但脑出血周围水肿形成的时间往往较晚，将 PHE 增长的评估限制在发病后 72 小时内可能会错过 PHE 的峰值，并且随着时间推移，CT 上水肿区域与周围脑白质疏松区分辨不清，这都使血肿周围水肿在急性期脑出血患者预后评估中的应用受到限制。

4. 血肿周围组织与预后的相关性

随着时间的推移，PHE 会吸收，但人们对从水肿中恢复的组织的功能完整性知之甚少，近年来，血肿周围组织在评估脑出血患者功能预后结果中的作用得到

了一定的研究。Morotti 等人^[46]通过测量血肿周围组织的脑血流流量 (cerebral blood flow, CBF)、脑血流容量 (cerebral blood volume, CBV) 和对比剂平均通过时间得出, 大叶性脑出血血肿周围平均脑血流流量和脑血流容量低于深部脑出血, 脑出血部位与血肿周围组织的 CBF、CBV 呈负相关。脑出血的局部炎症反应和血凝块成分 (例如血红蛋白) 的释放可导致继发性损伤如血肿周围组织和血脑屏障的破坏, 但是我们肉眼无法分辨血肿周围组织中受损或可恢复的脑组织的范围, 以及是否会发生进一步的损伤, 而影像组学可以从 ROI 图像中提取高通量的定量影像特征, 并将这些图像特征转化为可挖掘的数据, 这有助于对病变组织以及正常的人体组织做出更全面、准确的评价^[15]。

血肿周围组织可以为临床提供更多血肿进展和预后的相关信息, 这对于早期对患者进行干预, 改善患者的预后至关重要, 但是目前关于血肿周围组织的研究还较少, 如何定义血肿周围组织的范围尚未达成共识。Fainardi 等人^[3]发现脑出血亚急性期血肿周围 1cm 的脑组织细胞毒性表观扩散系数值较高的患者更容易出现神经功能恶化, 这可能与不可逆的病变损伤和不良功能结局存在关联。而 Zhu 等人^[47]分别选取血肿周围 3mm 和 6mm 的区域作为血肿周围组织, 研究发现 3mm 的血肿周围组织与血肿的联合模型在预测血肿扩大方面具有最佳的预测效能, 血肿周围组织为血肿扩大的预测提供了更多有益的信息。在不同的研究中血肿周围组织的定义尚有差异, 可能是由于血肿占位效应所产生的压迫造成血肿周围组织损伤的范围不尽相同, 这就导致血肿周围组织范围的选取可能会对研究结果产生一定的影响, 如何精准定义血肿周围组织, 也是我们未来需要进一步研究的方向。

5. 两个模型的预测效能评价

当病例数量有限时, 逻辑回归作为一种易于使用和预测性能优越的代表性算法, 在模型的稳定性上具有一定的优势。逻辑回归作为一种有监督学习算法, 根据不同自变量判断患者属于二分类中的哪一种情况, 假设数据服从这个分布, 然后使用极大似然估计做参数的估计, 确定决策边界, 具有简单、可并行化的优点。在本次研究中, 逻辑回归算法在单一血肿模型中预测的平均 AUC 值为 0.83, 其预测效能尚可, 但模型的鲁棒性较差, 最低一次的 AUC 值仅为 0.71; 而逻辑回归算法在血肿与血肿周围组织的联合模型中的平均 AUC 值为 0.88, 且五次验证结果的标准差为 0.05, 预测效能及稳定性明显优于单一血肿模型, 这表明血肿和血肿周

围组织对脑出血患者预后的预测效能是互补的。图 5 展示了基于逻辑回归算法构建的单一血肿模型（5A）及血肿与血肿周围组织联合模型（5B）的混淆矩阵，血肿与血肿周围组织模型的预测准确率为 85%，优于单一血肿模型（80%），其预测能力的提高主要是由于对单一血肿模型中误诊的预后良好患者进行了重新分类。因此，血肿加血肿周围组织联合模型可以更加准确地预测脑出血患者的功能预后结果，这意味着血肿周围组织可以在早期为临床医生提供更多的预后相关信息，有效的减少误诊率，这对于防止过度治疗，合理分配有效医疗资源具有重要意义。

在临床检查中的大多数 CT 图像常融合了光子的噪声，可能模糊了其生物学上存在的不均匀性^[38]，这对于影像科医师仅仅通过 CT 图像来发现病灶的特征具有一定的困难。而影像组学中的纹理分析通过其滤波器功能，对图像特征进行放大，进而提高了对病灶异质性的检出能力，为临床治疗提供更多的预后信息。本研究经过三种特征筛选方法后两个模型均得到 8 个目标特征。其中单一血肿模型包括 1 个一阶特征，7 个纹理特征；在血肿加血肿周围组织的联合模型中，包括了 1 个形状特征，1 个一阶特征及 6 个纹理特征，说明纹理特征更能反映脑出血病灶的空间异质性。由图 3 可见 wavelet-LLH_gldm_LargeDependenceEmphasis 和 log-sigma-1-0-mm-3D_glszm_SmallAreaLowGrayLevelEmphasis 分别在单一血肿模型和血肿与血肿周围组织的联合模型中具有最高的预测效能。这表明灰度依赖矩阵（gldm）和灰度区域大小矩阵（gray-level size zone matrix, glszm）即图像的灰度变化在预测脑出血患者功能结果中起着更重要的作用。与 Zhu 等人的研究结果一致，血肿周围组织的异质性为预测血肿扩大提供了更多的信息^[47]。

图 6A 和图 6B 分别为一名 56 岁女性预后良好患者和一名 47 岁女性预后不良患者的首次 NCCT 图像，我们从肉眼上分辨这两名患者的 CT 图像都没有边界清晰的血肿周围水肿区域，其血肿周围组织呈较均一的密度。血肿的占位效应对血肿周围组织的挤压造成了其部分组织的损伤，呈现出了密度上的不均匀，而预后较差患者的血肿可能对血肿周围组织产生了更为严重的损伤，从而加重了血肿周围组织的异质性，而影像组学则捕捉到人眼无法识别的血肿周围组织的异质性特征，从而为临床判断预后提供更多有用的信息。在临床应用方面，本次研究并没有将血肿和血肿周围组织进行单独分割，这可以在提高脑出血患者预后预测准确性的

同时，在一定程度上节约工作时间，具有更广阔的临床应用前景，这也是本次研究的创新性所在。

我们的研究也存在一些局限性。首先，本研究是单中心的小样本研究，因此需要在更大的患者队列和多中心数据中进行前瞻性研究，以验证影像组学模型的预测效能；其次，我们仅随访了脑出血患者发病后 3 个月时的功能结局，未进行长期随访，因此血肿周围组织放射组学特征对患者长期预后的预测能力还需进一步探索；最后，血肿周围组织区域的定义还未达成共识，需要进一步分析血肿周围组织的范围对预测结果的影响。

结论

1. 灰度共生矩阵和灰度区域大小矩阵即图像的灰度变化反映了血肿及血肿周围组织的异质性，这在预测脑出血患者功能结果中起着较为重要的作用。

2. 与传统的单一血肿模型相比，基于机器学习的血肿和血肿周围组织的联合模型对脑出血患者的预后具有更准确的预测能力，且稳定性更佳，在临床和放射学方面具有潜在的应用价值。

参考文献

- [1] Chang JJ, Armonda R, Goyal N, Arthur AS. Magnesium: Pathophysiological mechanisms and potential therapeutic roles in intracerebral hemorrhage. *Neural Regen Res.* 2019;14(7):1116-1121.
- [2] Li Z, You M, Long C, Bi R, Xu H, He Q, Hu B. Hematoma Expansion in Intracerebral Hemorrhage: An Update on Prediction and Treatment. *Front Neurol* 2020; 11:702.
- [3] Fainardi E, Borrelli M, Saletti A, Sarubbo S, Roversi G, Bernardoni A, Latini F, Azzini C, Borgatti L, De Vito A, Cavallo M, Ceruti S, Chieragato A. Temporal changes in perihematoma apparent diffusion coefficient values during the transition from acute to subacute phases in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neuroradiology* 2013; 55:145-56.
- [4] Siaw-Debrah F, Nyanzu M, Ni H, Lin X, Xu Z, Ruan L, Zhuge Q, Huang L. Preclinical Studies and Translational Applications of Intracerebral Hemorrhage. *Biomed Res Int* 2017; 2017:5135429.
- [5] Dowlathshahi D, Demchuk AM, Flaherty ML, Ali M, Lyden PL, Smith EE; VISTA Collaboration. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes. *Neurology.* 2011;76(14):1238-1244.
- [6] Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, Begtrup K, Steiner T; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2006;66(8):1175-1181.
- [7] Delcourt C, Huang Y, Arima H, Chalmers J, Davis SM, Heeley EL, Wang J, Parsons MW, Liu G, Anderson CS; INTERACT1 Investigators. Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage: the INTERACT1 study. *Neurology.* 2012;79(4):314-319.

- [8] Fujii Y, Tanaka R, Takeuchi S, Koike T, Minakawa T, Sasaki O. Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg.* 1994;80(1):51-57.
- [9] Steiner T, Bösel J. Options to restrict hematoma expansion after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2010;41(2):402-409.
- [10] Choi YS, Rim TH, Ahn SS, Lee SK. Discrimination of Tumorous Intracerebral Hemorrhage from Benign Causes Using CT Densitometry. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36:886-92.
- [11] Wei Y, Zhu G, Gao Y, Chang J, Zhang H, Liu N, Tian C, Jiang P, Gao Y. Island Sign Predicts Hematoma Expansion and Poor Outcome After Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* 2020; 11:429.
- [12] Sporns PB, Kemmling A, Minnerup J, Hanning U, Heindel W. Imaging-based outcome prediction in patients with intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2018; 160:1663-1670.
- [13] Baig FN, Lunenburg JTJV, Liu SYW, Yip SP, Law HKW, Ying M. Computer-aided assessment of regional vascularity of thyroid nodules for prediction of malignancy. *Sci Rep* 2017; 7:14350.
- [14] Liu Z, Wang S, Dong D, Wei J, Fang C, Zhou X, Sun K, Li L, Li B, Wang M, Tian J. The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges. *Theranostics* 2019; 9:1303-1322.
- [15] 隋赫,莫展豪,孙旭,李雪佳,刘景鑫.影像组学的图像分析及模型构建[J].中国医疗设备,2019,34(04):25-28+37.
- [16] Xu X, Zhang J, Yang K, Wang Q, Chen X, Xu B. Prognostic prediction of hypertensive intracerebral hemorrhage using CT radiomics and machine learning. *Brain Behav.* 2021;11(5):e02085.
- [17] Urday S, Kimberly WT, Beslow LA, Vortmeyer AO, Selim MH, Rosand J, Simard JM, Sheth KN. Targeting secondary injury in intracerebral haemorrhage--perihematoma oedema. *Nat Rev Neurol* 2015; 11:111-122.

- [18] Selim M, Norton C. Perihematomal edema: Implications for intracerebral hemorrhage research and therapeutic advances. *J Neurosci Res* 2020; 98:212-218.
- [19] Murthy SB, Urdy S, Beslow LA, Dawson J, Lees K, Kimberly WT, Iadecola C, Kamel H, Hanley DF, Sheth KN, Ziai WC; VISTA ICH Collaborators. Rate of perihematomal oedema expansion is associated with poor clinical outcomes in intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(11):1169-1173.
- [20] Nawabi J, Hanning U, Broocks G, Schön G, Schneider T, Fiehler J, Thaler C, Gellissen S. Neoplastic and Non-Neoplastic Causes of Acute Intracerebral Hemorrhage on CT: The Diagnostic Value of Perihematomal Edema. *Clin Neuroradiol* 2020; 30:271-278.
- [21] Huan R, Li Y, Tan J, Tang J, Huang N, Cheng Y. The Hounsfield Unit of Perihematomal Edema Is Associated With Poor Clinical Outcomes in Intracerebral Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2021;146:e829-e836.
- [22] Haque ME, Gabr RE, George SD, Zhao X, Boren SB, Zhang X, Ting SM, Sun G, Hasan KM, Savitz S, Aronowski J. Serial Metabolic Evaluation of Perihematomal Tissues in the Intracerebral Hemorrhage Pig Model. *Front Neurosci* 2019; 13:888.
- [23] Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, Bauer C, Jennings D, Fennessy F, Sonka M, Buatti J, Aylward S, Miller JV, Pieper S, Kikinis R. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*. 2012; 30(9):1323-1341.
- [24] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 2016; 278:563-77.
- [25] Morotti A, Busto G, Bernardoni A, Marini S, Casetta I, Fainardi E. Association Between Perihematomal Perfusion and Intracerebral Hemorrhage Outcome. *Neurocrit Care* 2020; 33:525-532.
- [26] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016;278(2):563-577.
- [27] Rodriguez-Luna D, Coscojuela P, Rubiera M, Hill MD, Dowlatshahi D, Aviv RI, Silva Y, Dzialowski I, Lum C, Czlonkowska A, Boulanger JM, Kase CS, Gubitz G,

- Bhatia R, Padma V, Roy J, Tomasello A, Demchuk AM, Molina CA; PREDICT/Sunnybrook ICH CTA Study Group. Ultraearly hematoma growth in active intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2016;87(4):357-364.
- [28] He XW, Chen MD, Du CN, Zhao K, Yang MF, Ma QF. A novel model for predicting the outcome of intracerebral hemorrhage: Based on 1186 Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(8):104867.
- [29] Flemming KD, Wijndicks EF, Li H. Can we predict poor outcome at presentation in patients with lobar hemorrhage? *Cerebrovasc Dis*. 2001;11(3):183-189.
- [30] Steiner T, Bösel J. Options to restrict hematoma expansion after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(2):402-409.
- [31] 裴园利, 柏鲁宁. 自发性脑出血血肿扩大的影响因素与预后分析[J/CD]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2020, 6(1): 027-030.
- [32] Leira R, Dávalos A, Silva Y, Gil-Peralta A, Tejada J, Garcia M, Castillo J; Stroke Project, Cerebrovascular Diseases Group of the Spanish Neurological Society. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology*. 2004;63(3):461-467.
- [33] 李育健,郑峻.自发性脑出血血肿扩大机制及止血治疗进展[J].*中国现代神经疾病杂志*,2021,21(02):94-100.
- [34] Wang X, Arima H, Al-Shahi Salman R, Woodward M, Heeley E, Stapf C, Lavados PM, Robinson T, Huang Y, Wang J, Delcourt C, Anderson CS; INTERACT Investigators. Clinical prediction algorithm (BRAIN) to determine risk of hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2015; 46:376-81.
- [35] Wartenberg KE, Mayer SA. Ultra-Early Hemostatic Therapy for Intracerebral Hemorrhage: Future Directions. *Front Neurol Neurosci*. 2015;37:107-129.
- [36] Al-Khaled M, Eggers J, QugSS2 Study. Prognosis of intracerebral hemorrhage after conservative treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23:230-4.
- [37] Martini SR, Flaherty ML, Brown WM, Haverbusch M, Comeau ME, Sauerbeck LR, Kissela BM, Deka R, Kleindorfer DO, Moomaw CJ, Broderick JP, Langefeld CD,

- Woo D. Risk factors for intracerebral hemorrhage differ according to hemorrhage location. *Neurology*. 2012;79(23):2275-2282.
- [38] Shen Q, Shan Y, Hu Z, Chen W, Yang B, Han J, Huang Y, Xu W, Feng Z. Quantitative parameters of CT texture analysis as potential markers for early prediction of spontaneous intracranial hemorrhage enlargement. *Eur Radiol*. 2018;28(10):4389-4396.
- [39] Song Z, Guo D, Tang Z, Liu H, Li X, Luo S, Yao X, Song W, Song J, Zhou Z. Noncontrast Computed Tomography-Based Radiomics Analysis in Discriminating Early Hematoma Expansion after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Korean J Radiol* 2021; 22:415-424.
- [40] Zhu DQ, Chen Q, Xiang YL, Zhan CY, Zhang MY, Chen C, Zhuge QC, Chen WJ, Yang XM, Yang YJ. Predicting intraventricular hemorrhage growth with a machine learning-based, radiomics-clinical model. *Aging (Albany NY)* 2021; 13:12833-12848.
- [41] Nawabi J, Kniep H, Elsayed S, Friedrich C, Sporns P, Rusche T, Böhmer M, Morotti A, Schlunk F, Dührsen L, Broocks G, Schön G, Quandt F, Thomalla G, Fiehler J, Hanning U. Imaging-Based Outcome Prediction of Acute Intracerebral Hemorrhage. *Transl Stroke Res*. 2021;12(6):958-967.
- [42] Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets. *Lancet Neurol*. 2012;11(8):720-731.
- [43] Li N, Liu YF, Ma L, Worthmann H, Wang YL, Wang YJ, Gao YP, Raab P, Dengler R, Weissenborn K, Zhao XQ. Association of molecular markers with perihematomal edema and clinical outcome in intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2013;44(3):658-663.
- [44] Appelboom G, Bruce SS, Hickman ZL, Zacharia BE, Carpenter AM, Vaughan KA, Duren A, Hwang RY, Piazza M, Lee K, Claassen J, Mayer S, Badjatia N, Connolly ES Jr. Volume-dependent effect of perihematomal oedema on outcome for spontaneous intracerebral haemorrhages. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(5):488-493.

- [45] Urday S, Beslow LA, Dai F, Zhang F, Battey TW, Vashkevich A, Ayres AM, Leasure AC, Selim MH, Simard JM, Rosand J, Kimberly WT, Sheth KN. Rate of Perihematoma Edema Expansion Predicts Outcome After Intracerebral Hemorrhage. *Crit Care Med*. 2016;44(4):790-797.
- [46] Morotti A, Busto G, Bernardoni A, Leuci E, Casetta I, Fainardi E. Comparison of perihematoma perfusion in deep and lobar intracerebral hemorrhage. *Neuroradiology*. 2020;62(2):257-261.
- [47] Zhu D, Zhang M, Li Q, Liu J, Zhuang Y, Chen Q, Chen C, Xiang Y, Zhang Y, Yang Y. Can perihematoma radiomics features predict hematoma expansion? *Clin Radiol* 2021; 76:629.e1-629.e9.

综述

脑出血预后预测模型研究进展

齐欣 综述 杨超 审校

自发性脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 是一种破坏性的脑血管疾病,它是中风第二常见的形式,具有较高的致死率和致残率^[1]。脑出血 30 天的死亡率可以达到 40%,在幸存者中仅有 12%-29%的患者可以达到长期的功能独立^[2]。

脑出血较脑梗死具有较强的破坏能力及更差的预后,因此在早期阶段对脑出血患者预后进行精准预测,这对于患者尽早确定治疗方式并及时分流到适宜的护理水平具有重要意义。鉴于人们对于干预血肿进展及预测脑出血预后的兴趣日益增加,本文将从脑出血预后评分系统及预测模型等方面对原发性脑出血进行综合分析,旨在促进临床医生对脑出血患者进行更准确的预后风险评估及合适的治疗决策。

一、脑出血患者预后评判方法

1. 血肿扩大

血肿形成过程中溢出的血液导致的组织破坏以及与血肿大小、血肿生长和血肿周围水肿发展所产生的占位效应引起相关的颅内压升高通常被认为是导致临床恶化和死亡的重要事件^[3]。血肿扩大作为脑出血患者的一种影像学表现,是高血压性脑出血的一种常见现象。血肿扩大被定义为随访 CT 相较于基线 CT 扫描,血肿体积比例增加 33%或血肿体积绝对值增加 6mL^[4]。血肿是否发生扩大可以反映血肿的稳定性,部分患者入院后血肿趋于稳定,对血肿周围组织的压迫减轻,临床治疗上可能会选择保守治疗进行干预。而大约有三分之一的脑出血患者会发生血肿扩大,表现为神经损伤,并导致了患者神经功能预后的恶化^[5-7]。有研究表明,脑出血的再出血每增加 1mL 可增加患者 5%的死亡率和不良的功能预后^[8]。裴园利^[9]等学者发现高血压、卒中病史及不规则的血肿形态是脑出血患者发生血肿扩大的独立危险因素,血肿扩大可以增加脑出血患者预后不良的发生率。

2. 病死率及预后评分量表

评判脑出血预后的方法主要包括脑出血患者的死亡率及功能预后结果,根据

既往研究,两种结局的区分度都很高,死亡率可达到 0.88 与功能预后 0.87 相当^[10]。目前的研究大多侧重于脑出血患者死亡率,死亡率预测主要在患者出院时或出院后一个月进行评估。也有一些研究侧重于功能结局,功能预后的评估时间包括短期预后如出院时、出院后 1 个月及 3 个月,而另一些学者专注于长期结果,如 6 个月或一年时的功能状态。评估功能预后的评分量表在不同研究中也不尽相同,最常使用的为改良的 Rankin 量表,其次为格拉斯哥昏迷指数量表,也有一些学者采用美国国立卫生研究院卒中量表及 Barthel 指数。

二、脑出血预后预测模型

1. 影像学预测模型

判断持续性出血的一个重要 CT 征象是 CTA 的点征,即对比剂的外渗,Thompson 等人^[11]将点征定义为:在血肿边缘,未与外周的血管相连;CT 值为血肿 CT 值的两倍以上。Tseng 等人^[12]发现 CTA 点征是脑出血患者血肿扩大和 30 天死亡率的有效预测指标,且可能与脑出血幸存者较长的住院时间和较差的功能预后有关。Soun 等人^[13]研究发现继发性脑室出血患者出现 CTA 点征预示着早期神经功能的衰退,这一放射学征象可能使这些患者及时分流到适当的护理水平。CTA 点征是脑出血血肿扩大和不良功能结局的独立预测因素,但是 CTA 为有创检查,需要注射对比剂,部分肾功能不全的患者不宜行此检查,因此不能在临床上广泛应用。

Li 等人^[14]将“黑洞征象”定义为:低密度区域(黑洞)包裹在高密度血肿内;低密度区域可以为圆形、椭圆形或杆状,但与周围脑组织不相连;密度相对较低的区域与高密度区间有可识别的分界;高密度区与低密度区应相差 28 个以上 CT 值。研究发现,黑洞征可以独立预测脑出血患者 3 个月时的不良预后,有助于在早期进行预后风险分层。Yu 等人^[15]通过纳入 129 例脑出血患者,得出黑洞征象预测脑出血血肿扩大的特异度为 84.5%,但是敏感度(43.8%)相对较低。杨文松等人^[16]还将黑洞征与混合征进行联合,并与单一征象进行比较,发现黑洞征联合混合征较单一征象能够更好的预测脑出血早期血肿扩大,其约登指数得到了明显的提高。

岛征被定义为:3 个及以上分散的小血肿均与主血肿分离,或 4 个及以上小血肿部分或全部与主血肿相连;与主血肿分离的小血肿(岛征)可以是圆形或椭圆

形,与主血肿相连的小血肿(岛征)应该呈气泡状或芽状,而不可呈分叶状^[17]。Zhang 等人^[18]共纳入 322 例患者,126 例患者出现早期血肿扩大,其中 81 例出现岛征,岛征提示潜在的多灶性活动性出血,与血肿扩大和长期不良预后密切相关。前期研究已经发现一些 CT 征象,如黑洞征、岛征、卫星征和混杂征对 ICH 患者不良预后的评估具有重要意义^[19]。但上述指标均为定性的影像学特征,易受观察者主观影响,其预测脑出血预后的敏感性和特异性在不同结果中差别往往较大。

2. 非影像学预测模型

2.1 超早期血肿扩张速度

Rodriguez-Luna 等人^[20]发现超早期血肿扩张速度(ultraearly hematoma growth, uHG)是预测脑出血患者发生血肿扩大和不良临床预后的可靠指标,并且 uHG>4.7 mL/h 可以提高 CTA 点征预测早期神经功能恶化、90 天死亡率和预后不良的敏感度。Al-Khaled 等人^[21]研究发现在死亡的患者中,出现症状和到达急诊室之间的时间明显缩短,这一发现可能与这些患者神经功能缺损的严重程度和高昏迷率有关。

2.2 血肿体积

血肿体积是影响脑出血患者预后的重要因素。血肿生长会对血肿周围组织产生压迫,基线血肿体积越大,会导致血肿周围组织产生更严重的压迫及不可逆损伤脑组织的增加,并且破入侧脑室的血肿较未破入侧脑室的血肿更易出现血肿扩大。He 等人^[22]纳入了 1186 例接受了保守治疗的脑出血患者,通过 Logistic 回归分析得出年龄、住院天数、混合征、脑室扩大、蛛网膜下腔出血、中线移位、糖尿病及基线血肿量是预后不良的独立预测因素,在这些因素中,基线血肿量>20mL 是影响预后最显著的因素,其次是血肿量在 10mL-20mL 之间。

2.3 意识状态

脑出血患者发病时的初始意识状态和中线移位是预后的重要独立预测因素。在接受保守治疗的患者中,昏迷和透明隔移位大于 6mm 预示着无望的结局,中线结构移位的距离可以反映脑干受压的程度,这也是导致患者最终死亡的重要原因。相较于血肿体积,中线结构的移位程度可能会更好的衡量血肿的占位效应,因为靠近脑干的占位效应相较于等体积远离脑干的占位效应会引起更大的侧向位移。Flemming 等人^[23]发现在血肿体积小于 40mL 的脑出血患者中,从患者发病到出现症状的时间小于 17h 和格拉斯哥昏迷指数(GCS)小于或等于 13 分预示着不良的

预后结局。

2.4 血肿周围水肿

血肿引起的神经元损伤是不可逆的，但血肿周围水肿的形成是可逆的。血肿周围水肿 (perihematomal edema, PHE) 被认为是脑出血后继发性损伤的放射学标志。鉴于人们对脑出血后继发性损伤作为治疗目标的兴趣日益增加，PHE 越来越多地被用作评估临床试验中各种治疗干预措施的潜在疗效^[24]。Murthy 等人^[25]发现，脑出血后超过 72h 的 PHE 增长率是脑出血患者死亡率和不良功能结局的独立预测因子，并且基线血肿体积与 PHE 增长呈正相关；Ozdinc 等人^[26]提出血肿周围绝对水肿面积是脑出血患者 30 天死亡率的独立预测因子，可以在入院后几个小时内加速临床医生对脑出血患者的治疗干预。大多数研究表明 PHE 可能导致脑出血患者预后不良，这可能是由于脑出血周围水肿的增长增加了其对脑内组织的压迫（如中线移位）和脑内生物机制的破坏（如水和电解质稳态的失衡），导致患者产生较差的功能预后结果^[27]。但脑出血周围水肿形成的时间往往较晚，将 PHE 增长的评估限制在发病后 72 小时内可能会错过 PHE 的峰值，并且随着时间推移，CT 上水肿区域与周围脑白质疏松区分辨不清，这都使血肿周围水肿在急性期脑出血患者预后评估中的应用受到限制。

3. 影像组学模型

影像组学是一种新兴的图像数据深度挖掘和定量分析技术，它是一种基于体素的分析技术，可以使研究人员获得更客观、定量和人眼难以识别的图像特征。影像组学的特征提取和分析方法已应用于多种疾病（如早期肺癌、肝癌）的检测、治疗及预后评估等方面取得了满意效果^[28,29]。

Shen 等人^[30]通过对颅脑 CT 图像的纹理分析发现，异质性有助于预测颅内血肿扩大，经过滤波后提取的方差 ($V_{1.0}$) 和均匀度 ($U_{1.0}$ 、 $U_{1.8}$ 和 $U_{2.5}$) 能够客观的预测血肿扩大，与以前定性和半定量评分系统中的漩涡征和 CTA 斑点征相比，这种通过滤波量化 CT 纹理来分析血肿异质性的方法更客观、更全面。Xu 等人^[31]利用放射组学技术，建立了较为准确的高血压性脑出血 6 个月预后的预测模型，其中随机森林和梯度提升树模型的准确度最高，证实了基线非增强 CT 图像上脑内血肿的放射组学特征对预测脑出血临床预后具有重要价值。然而既往研究大多集中在血肿本身上，对改善脑出血患者最终预后结果影响不大。

4. 联合模型

随着人工智能 (artificial intelligence, AI) 的飞速发展, 影像组学已经越来越多的被应用于临床日常工作中。人工智能具有简便、高效及准确性高等优势, 但也存在一些局限性, 如难以准确评估脑出血患者脑组织的病理生理变化。单一的影像组学模型已经不能满足临床工作的需求, 越来越多的学者通过影像组学模型与放射学模型及临床模型的联合应用, 提高对脑出血患者预后评估的准确性, 为临床治疗提供更多的指导信息。

Song 等人^[32]建立了临床-放射学模型、影像组学模型、影像组学-放射学模型及联合模型 (影像组学-放射学-临床模型) 用来识别具有早期血肿扩大风险的自发性脑出血患者, 结果显示影像组学-放射学模型在辨别早期血肿扩大方面, 明显优于放射学模型及影像组学模型, 并且联合模型表现出优于其他三种模型的预测效能。Zhu 等人^[33]采用支持向量机 (SVM) 进行建模, 通过构建放射组学-临床模型来预测自发性脑出血患者脑室内血肿的增长, 在验证集中, 该模型的 AUC 值为 0.71, 敏感性和特异性分别为 0.81 和 0.64, 可以较为准确的预测脑室出血增长。脑出血评分量表 (ICH Score) 作为一种简单可靠的脑出血临床分级方法, 可较为可靠的评估脑出血患者 30 天的病死率, Nawabi 等人^[34]发现脑出血评分与基于机器学习的高通量 CT 图像特征预测脑出血患者出院时预后结果效能相当, 而将脑出血评分与定量图像特征进行联合后, 预测效能得到了显著提高。由此可见放射学特征及临床特征可以在影像组学模型的基础上提高预测的准确性, 为人工智能的广泛应用及精准医疗提供了更广阔的应用前景。

随着影像组学在脑出血预后中的广泛应用, 人们已经不局限于将研究对象集中于血肿本身。杨光伟等人^[35]运用 CT 影像组学鉴别基底节区血肿周围水肿与血肿周围正常脑组织, 影像组学技术展现出了良好的鉴别能力, 并对患者的病情评估、预后预测具有一定的价值, 有望成为鉴别基底节区血肿周围是否存在早期水肿的一种新的诊疗手段。但是 PHE 形成的时间往往较晚, 一般认为出血引起的水肿在 48-72 小时最大, 持续约 1-2 周, 形成水肿时一部分患者的血肿往往已经发生扩大, 对预后产生不良影响, 因此我们需要在较早期判断出血的发展情况, 并及早进行干预, 这对于改善脑出血的预后至关重要。Zhu 等人^[36]分别选取血肿周围 3mm 和 6mm 的区域作为血肿周围组织, 将血肿周围组织的影像组学特征加入联合模型中,

证实了血肿本身与 3mm 血肿周围组织的放射组学特征的联合优于单一血肿放射组学模型的预测性能，其预测早期血肿扩大的受试者工作特征曲线下面积（AUC）在验证集中可达到 0.872，这可能是由于随着血肿扩张对血肿周围组织挤压程度的增加，造成了血肿周围组织的不可逆损伤，而影像组学可以识别出许多客观、人眼无法识别的特征，提高了预测血肿发生早期扩大的准确性，有利于临床在较早期阶段做出正确决策。然而目前将血肿周围组织加入预测模型的研究还较少，在不同的研究中血肿周围组织的定义尚有差异，可能是由于血肿占位效应所产生的压迫造成血肿周围组织损伤的范围不尽相同，这就导致血肿周围组织范围的选取可能会对研究结果产生一定的影响，因此血肿周围组织的最佳选择范围还有待进一步研究。

综上所述，影像组学及其联合模型相较于其他预后模型在预测脑出血的死亡率及功能预后方面展现出了较高的敏感性和特异性。但影像组学预测模型也存在一些不足，影像组学方法中的病灶分割、特征提取、降维及模型建立等步骤中缺少一套规范的标准化程序及质量控制体系^[37]，这就导致不同研究结果的敏感性 & 特异性存在较大差异。因此，影像组学脑出血预后预测模型在临床广泛应用之前仍面临挑战，建立标准化的方法和步骤，规范影像组学的预测与分析流程是一个至关重要的问题^[38]。

三、前景与展望

脑出血由于其较高的致残率和死亡率，已经引起越来越来的研究者关注，开发出了多种预后预测模型。随着人工智能的飞速发展，将影像组学与 CT 图像进行结合用于预测脑出血患者的预后及功能结果，并及早进行治疗及临床干预等方面具有广阔前景。

参考文献

- [1] Ding W, Gu Z, Song D, Liu J, Zheng G, Tu C. Development and validation of the hypertensive intracerebral hemorrhage prognosis models. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(39):e12446.
- [2] Mittal MK, Lele A. Predictors of poor outcome at hospital discharge following a spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Neurosci*. 2011;121(5):267-270.
- [3] Fainardi E, Borrelli M, Saletti A, Sarubbo S, Roversi G, Bernardoni A, Latini F, Azzini C, Borgatti L, De Vito A, Cavallo M, Ceruti S, Chieragato A. Temporal changes in perihematoma apparent diffusion coefficient values during the transition from acute to subacute phases in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neuroradiology* 2013; 55:145-56.
- [4] Dowlatshahi D, Demchuk AM, Flaherty ML, Ali M, Lyden PL, Smith EE; VISTA Collaboration. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes. *Neurology*. 2011;76(14):1238-1244.
- [5] Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, Begtrup K, Steiner T; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66(8):1175-1181.
- [6] Delcourt C, Huang Y, Arima H, Chalmers J, Davis SM, Heeley EL, Wang J, Parsons MW, Liu G, Anderson CS; INTERACT1 Investigators. Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage: the INTERACT1 study. *Neurology*. 2012;79(4):314-319.
- [7] Fujii Y, Tanaka R, Takeuchi S, Koike T, Minakawa T, Sasaki O. Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 1994;80(1):51-57.
- [8] Steiner T, Bösel J. Options to restrict hematoma expansion after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(2):402-409.
- [9] 裴园利, 柏鲁宁. 自发性脑出血血肿扩大的影响因素与预后分析[J/CD]. *中华*

- 神经创伤外科电子杂志, 2020, 6(1): 027-030.
- [10] Gregório T, Pipa S, Cavaleiro P, Atanásio G, Albuquerque I, Chaves PC, Azevedo L. Prognostic models for intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):145.
 - [11] Thompson AL, Kosior JC, Gladstone DJ, Hopyan JJ, Symons SP, Romero F, Dzialowski I, Roy J, Demchuk AM, Aviv RI; PREDICTS/Sunnybrook ICH CTA Study Group. Defining the CT angiography 'spot sign' in primary intracerebral hemorrhage. *Can J Neurol Sci*. 2009;36(4):456-461.
 - [12] Tseng WC, Wang YF, Wang TG, Hsiao MY. Early spot sign is associated with functional outcomes in primary intracerebral hemorrhage survivors. *BMC Neurol*. 2021;21(1):131.
 - [13] Soun JE, Montes D, Yu F, Morotti A, Qureshi AI, Barnaure I, Rosand J, Goldstein JN, Romero JM; ATACH-II and NETT investigators. Spot Sign in Secondary Intraventricular Hemorrhage Predicts Early Neurological Decline. *Clin Neuroradiol*. 2020;30(4):761-768.
 - [14] Li Q, Zhang G, Xiong X, Wang XC, Yang WS, Li KW, Wei X, Xie P. Black Hole Sign: Novel Imaging Marker That Predicts Hematoma Growth in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2016;47(7):1777-1781.
 - [15] Yu Z, Zheng J, Ma L, Guo R, Li M, Wang X, Lin S, Li H, You C. The predictive accuracy of the black hole sign and the spot sign for hematoma expansion in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurol Sci*. 2017;38(9):1591-1597.
 - [16] 杨文松,李琦,王星辰,李瑞,邹宁,谢鹏.CT平扫混合征和黑洞征及其联合征象对脑出血患者早期血肿扩大的预测价值[J].中国脑血管病杂志,2017,14(11):561-565+579.
 - [17] Li Q, Liu QJ, Yang WS, Wang XC, Zhao LB, Xiong X, Li R, Cao D, Zhu D, Wei X, Xie P. Island Sign: An Imaging Predictor for Early Hematoma Expansion and Poor Outcome in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 2017, 48: 3019-3025.
 - [18] Zhang F, Li H, Qian J, Zhang S, Tao C, You C, Yang M. Island Sign Predicts

- Long-Term Poor Outcome and Mortality in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2018;120:e304-e312.
- [19] 储露露, 徐沙贝, 唐洲平. 预测自发性脑出血预后的影像学因素研究新进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15(10):582-584+596.
- [20] Rodriguez-Luna D, Coscojuela P, Rubiera M, Hill MD, Dowlathshahi D, Aviv RI, Silva Y, Dzialowski I, Lum C, Czlonkowska A, Boulanger JM, Kase CS, Gubitz G, Bhatia R, Padma V, Roy J, Tomasello A, Demchuk AM, Molina CA; PREDICT/Sunnybrook ICH CTA Study Group. Ultraearly hematoma growth in active intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2016;87(4):357-364.
- [21] Al-Khaled M, Eggers J; QugSS2 Study. Prognosis of intracerebral hemorrhage after conservative treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(2):230-234.
- [22] He XW, Chen MD, Du CN, Zhao K, Yang MF, Ma QF. A novel model for predicting the outcome of intracerebral hemorrhage: Based on 1186 Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104867.
- [23] Flemming K D, Wijndicks E F, Li H, Can we predict poor outcome at presentation in patients with lobar hemorrhage? *Cerebrovasc Dis*, 2001, 11: 183-9.
- [24] Selim M, Norton C. Perihematoma edema: Implications for intracerebral hemorrhage research and therapeutic advances. *J Neurosci Res* 2020; 98:212-218.
- [25] Murthy SB, Urdy S, Beslow LA, Dawson J, Lees K, Kimberly WT, Iadecola C, Kamel H, Hanley DF, Sheth KN, Ziai WC; VISTA ICH Collaborators. Rate of perihematoma oedema expansion is associated with poor clinical outcomes in intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(11):1169-1173.
- [26] Ozdinc S, Unlu E, Karakaya Z, Turamanlar O, Dogan N, Isler Y, Gonul Y, Boyaci MG. Prognostic value of perihematoma edema area at the initial ED presentation in patients with intracranial hematoma. *Am J Emerg Med.* 2016;34(7):1241-1246.
- [27] Goldstein JN, Fazen LE, Snider R, Schwab K, Greenberg SM, Smith EE, Lev MH, Rosand J. Contrast extravasation on CT angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2007;68(12):889-894.
- [28] van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V,

- Beets-Tan RGH, Fillion-Robin JC, Pieper S, Aerts HJWL. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype. *Cancer Res*, 2017, 77(21): e104-104e107.
- [29] Larue RT, Defraene G, De Ruysscher D, Lambin P, van Elmpt W. Quantitative radiomics studies for tissue characterization: a review of technology and methodological procedures. *Br J Radiol*, 2017, 90(1070): 20160665.
- [30] Shen Q, Shan Y, Hu Z, Chen W, Yang B, Han J, Huang Y, Xu W, Feng Z. Quantitative parameters of CT texture analysis as potential markers for early prediction of spontaneous intracranial hemorrhage enlargement. *Eur Radiol*. 2018;28(10):4389-4396.
- [31] Xu X, Zhang J, Yang K, Wang Q, Chen X, Xu B. Prognostic prediction of hypertensive intracerebral hemorrhage using CT radiomics and machine learning. *Brain Behav*. 2021;11(5):e02085.
- [32] Song Z, Guo D, Tang Z, Liu H, Li X, Luo S, Yao X, Song W, Song J, Zhou Z. Noncontrast Computed Tomography-Based Radiomics Analysis in Discriminating Early Hematoma Expansion after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Korean J Radiol* 2021; 22:415-424.
- [33] Zhu DQ, Chen Q, Xiang YL, Zhan CY, Zhang MY, Chen C, Zhuge QC, Chen WJ, Yang XM, Yang YJ. Predicting intraventricular hemorrhage growth with a machine learning-based, radiomics-clinical model. *Aging (Albany NY)* 2021; 13:12833-12848.
- [34] Nawabi J, Kniep H, Elsayed S, Friedrich C, Sporns P, Rusche T, Böhmer M, Morotti A, Schlunk F, Dührsen L, Broocks G, Schön G, Quandt F, Thomalla G, Fiehler J, Hanning U. Imaging-Based Outcome Prediction of Acute Intracerebral Hemorrhage. *Transl Stroke Res*. 2021;12(6):958-967.
- [35] 杨光伟,肖华,刘玉洲,胡珊,刘翼.基底节区脑出血血肿周围水肿区的 CT 影像组学研究[J].中华神经医学杂志, 2019(12):1248-1249-1250-1251-1252-1253-1254.
- [36] Zhu D, Zhang M, Li Q, Liu J, Zhuang Y, Chen Q, Chen C, Xiang Y, Zhang Y, Yang Y. Can perihematoma radiomics features predict hematoma expansion? *Clin*

Radiol 2021; 76:629.e1-629.e9.

- [37] van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, Alkadhi H, Baessler B. Radiomics in medical imaging-"how-to" guide and critical reflection. Insights Imaging. 2020;11(1):91.
- [38] Park JE, Kim D, Kim HS, Park SY, Kim JY, Cho SJ, Shin JH, Kim JH. Quality of science and reporting of radiomics in oncologic studies: room for improvement according to radiomics quality score and TRIPOD statement. Eur Radiol. 2020;30(1):523-536.

攻读学位期间发表文章情况

- [1] Qi X, Hu G, Sun H, Chen Z, Yang C. Machine Learning-Based Perihematomal Tissue Features to Predict Clinical Outcome after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2022;31(6):106475.
- [2] 齐欣,沙琳,吕建波,潘缘逸.ZTE-MRA 与 TOF-MRA 对脑动脉狭窄诊断价值对比研究[J].磁共振成像,2021,12(02):70-73.
- [3] 吕建波,齐欣,陈志庚,沙琳.基于 MRI 影像组学鉴别高级别胶质瘤和单发脑转移瘤的研究进展[J].磁共振成像,2021,12(06):108-110.

致谢

回首这浩瀚如星海的三年时光，有挫折有努力，但更多的是成长和感动。

感谢我的导师杨超老师，您给予了我和蔼的笑容以及学习及生活中的耐心指导，每一次细心的修改给予我的不仅是知识，更是探索求知路上那温暖又严谨的航灯，很有幸成为您的学生，很有幸和您相遇。

感谢我的导师沙琳老师，您宽容又温暖的性格，不仅在学术和生活中给予我无限的启发，更是让我成长为更好的自己，做一个温暖坚韧而又认真努力的人。

感谢易梅老师以及神经组的师兄、师姐们，在这里我收获的不仅是知识，更多的是欢声笑语和美好的回忆。

感谢放射科的每一位老师在过去时光里对我的教导和帮助，是你们无私的授业解惑，并教会我如何成长为一名好医生。

感谢我的同门挚友对我学习和生活上的帮助，我们一起成长为更好的自己。

感谢我的父母，是你们一直支持者我的梦想，鼓励我走向更美好的未来。

感谢雨师姐和漫霞，陪我度过了很多欢乐的时光。