### **1.5.2图像预处理**

本研究使用T1WI、AP、PVP三期图像构建多模态的深度学习模型，输入图像为三维肿瘤图像数据，原始图像为DICOM格式。MR图像的预处理包括原图和Mask的重采样、灰度归一化、Mask向外膨胀若干像素点、样本扩增等。由于原始图像voxel size不一致，把voxel size统一设置为 1 mm x 1mm x 1mm，最终生成的大小为(512, 512, 150)。图像灰度归一化后像素值范围为[0, 1]，减少不同中心和不同设备参数灰度值的差异。由于肿瘤周围可能包含重要信息，将Mask向外膨胀，将瘤周信息保留下来。由于计算机性能无法直接输入原始尺寸图像，而且模型输入的大小要一致，因此以病灶VOI中心点为中心，重新裁剪图像为[100, 100, 100]。在通道的维度叠加三个模态的数据，最终输入的图像尺寸为[3, 100, 100, 100]。

## **1.6生存分析模型构建**

### **1.6.1卷积神经网络模型的建立与验证**

ResNet模型在深度学习中属于一个很成熟的神经网络结构。该结构能解决由于网络过深引起的网络退化问题，是目前最流行的深度学习模型之一。本中心数据按7:3以随机分组方式分为训练集和内部验证集，由于训练集数据只有326例，样本量较小，对数据进行平移、旋转、缩放等扩增方式来增加模型的鲁棒性，三维的医学图像相对二维来说包含更多的信息，因此本研究采用三维的18层的ResNet。ResNet18由17层卷积层、5层池化层和1层全连接层组成，卷积核大小为3×3×3。将处理好的大小为[3, 100, 100, 100]的多模态图像数据输入深层卷积神经网络（ResNet-18）进行训练，3为输入数据的通道数；通过卷积层和平均池化层，进行特征提取，最后连接到全连接层，汇总特征，最后加一层Softmax层，输出概率值。把随访时间完整的样本分为两类，发生事件时标签为1，未发生事件时标签为0，作为分类网络的精标准。训练网络GPU型号为NVIDIA的GeForce RTX 3090，初始学习率为0.01，如果10个epoch后效果没提升，则会把学习率降低为原来的0.1倍，学习率不会低于0.0001。批量大小为64，训练100个epoch。取内部验证集AUC最高的模型作为最终模型。使用Focal loss作为损失函数解决数据分布不均衡等问题。模型训练完毕，保存所有样本经过这个网络的Softmax层的输出结果(包括随访时间不足的)，1对应的概率越大，模型越有信心认为该样本发生结局事件，这个概率作为深度学习分数。以深度学习分数为特征，随访的具体生存情况作为标签构建Cox模型。具体流程及深度学习网络结构如图。以一致性指数进行模型评价。将内部验证集、外部验证集图像输入上述所建总体生存预测模型，输出结果以评估模型的总体预测效能。

### **1.6.2临床因素Cox回归模型构建与验证**

Cox比例风险模型以生存结局（二分类变量）或生存时间（连续变量）为因变量，可分析多种因素对生存时间的影响，允许有截尾的出现，是生存分析中最重要的模型之一。本研究采用生存时间为因变量，选取BCLC分期及预后系统推荐的临床常见预后危险因素血清AFP水平、白蛋白、总胆红素、年龄、性别、BCLC分期等进行多因素Cox回归分析，P<0.05视为具有统计学意义。并将该模型在验证集中进行验证，评价临床模型的预测效能。

### **1.6.3联合模型构建与验证**

将临床模型中筛选出的有意义的变量与深度学习模型共同纳入多因素Cox回归分析进行建模。并将该模型在验证集中进行验证，评价临床模型的预测效能。

## **1.7统计分析方法**

统计学分析采用Python3.10.2 软件（https://www.python.org/）和R 4.0.4软件（https://www.r-project.org/）。训练集和验证集临床基线特征的比较，连续型变量采用Mann-Whitney U检验或独立样本t检验，分类型变量采用卡方检验或Fisher’s确切概率法检验。统计结果为双侧检验，P＜0.05认为具有显著统计学差异。对临床因素和深度学习分数进行多因素Cox回归模型构建。模型效能的评价采用一致性指数（Harrell's concordance indices）指标，一致性指数C-index=0.5表示完全不一致,模型没有预测作用。0.50≤C-index＜0.70代表模型准确度较低。0.70≤C-index＜0.90代表模型准确度中等。C-index≥0.90代表模型准确度高。不同模型效能的比较使用R软件，使用survcomp包的cindex.comp函数。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线。

## **3.1 卷积神经网络模型原理及模型选择**

人工智能（Artificial intelligence，AI）定义为正确地解释外部数据、模拟、延伸机器并利用所学研究人类智能的技术及应用；在医学影像方面，理论上以下相关研究都可以由人工智能来完成，包括但不限于病灶检测与分类、诊断和分期、治疗计划、疗效评价和预后预测等。机器学习（Machine learning, ML）是人工智能的其中一个分支，属于多领域交叉学科，通常根据有无标签及标签的多少分为无监督的学习和有（半）监督的学习；根据是否使用了神经网络又划分为传统机器学习、神经网络；传统机器学习即浅层结构包括回归算法、支持向量机（Support Vector Machine, SVM）、朴素贝叶斯算法、K近域、决策树等；例如近几年比较热门的研究领域影像组学也是在浅层机器学习算法的基础上进行建模[30]。深度学习是属于特殊的机器学习方法，在神经网络的基础上使用了深度神经网络，具有大量的层和节点，通过多层非线性处理模型把原始数据转换为更高层次、更加抽象的表达。

卷积神经网络是深度学习网络的一种，是最重要、具有代表性的经典结构，可以自动从样本中学习并分类。卷积神经网络中的权值共享可降低网络模型复杂度，减少过拟合，提高泛化能力，对输入空间的平移不变形具有鲁棒性，可扩展性强等优点近几年使其在在医学影像中成为研究热点。

卷积神经网络常见的模型有AlexNet、GoogleNet、VGGNet等模型，随着网络层数的增加，模型表现也更优，然而随着神经网络层数的进一步加深，发现网络性能可能无法更优，反而可能下降，原因是网络模型中存在梯度消失或扩散、退化等问题，训练误差也无法有效降低，加上AlexNet、VGGNet模型网络结构是直线型，难以优化底层参数。为了解决这些问题， 2015年学者何恺明提出残差网络结构（Residual Networks，ResNet）[31]，该网络的特点是跨层连接，可以使底层网络得到充分训练，解决退化、精度下降等问题，优化底层参数，因此更深的网络也能得到很好的训练，而更深的卷积神经网络，有助于提取更高层次的特征，使其拥有更高的性能。残差网络通过捷径连接(shortcut connections)的方式，直接把输入x传到输出作为初始结果，输出结果为H(x)=F(x)+x，当F(x)=0时，那么H(x)=x，也就是恒等映射。于是，ResNet相当于将学习目标改变了，不再是学习一个完整的输出，而是目标值H(X)和x的差值，也就是所谓的残差F(x) = H(x)-x，因此，后面的训练目标就是要将残差结果逼近于0，使到随着网络加深，准确率不下降。Resnet包括18/34/50/101/152等网络结构，根据样本量的大小，我们选择了Resnet18。

本研究Resnet18结构由17个卷积层、1个全连接层、平均池化层、最后附加Softmax层构成；卷积层选择3×3×3滤波器；在层连接中，滤波器会加倍即特征图通道数翻倍，特征图大小减半。使用步长为2的卷积层执行下采样，一共进行3次下采样，通过平均池化层输出相应的特征，再联合肿瘤体积、缩放比例的数据进入全连接层中，最后附加Softmax层，最后通过了非线性回归输出分类的结果。整个模型的连接中，分为两类，第一种为在输入时使用和输出具有相同的维度，第二种连接在执行恒等映射的同时，使用零填充以增加尺寸和维度。由先前Zhao等人提出了残差神经网络（ResNet18）与深度神经网络（Deep Neural Network，DNN）融合的药物性肝损伤智能预测模型—ResNet18DNN，该模型AUC值达到0.96，是目前预测药物分子肝损伤最优的一种模型[32]。