

• 基础与实验研究 •

Machine learning model based on plain MRI for evaluation on hepatic fibrosis staging of rabbits

LI Shuo¹, FU Yaqing², GUO Dongmei^{1*}, DONG Yang¹, LIU Hui²

(1. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University,

Dalian 116027, China; 2. Faculty of Electronic Information and Electrical Engineering,

Dalian University of Technology, Dalian 116024, China)

[Abstract] **Objective** To observe the value of machine learning model based on plain MRI for evaluation on hepatic fibrosis staging of rabbits. **Methods** A total of 35 male rabbits were randomly divided into experimental group ($n=30$) and control group ($n=5$). In experimental group, liver fibrosis models were established by subcutaneous injection of carbon tetrachloride and olive oil 1:1 mixed solution twice a week in the neck, while rabbits in control group were subcutaneously injected with the same amount of normal saline twice a week. Rabbits in both groups were injected for 10 weeks. Abdominal fat suppression T1WI (T1WI-FS) were collected in batches at the end of 5, 6, 7 and 10 weeks after injection. Then the animals were sacrificed, and the livers were harvested. After HE and Masson staining, liver fibrosis was divided into F0–4 stages according to METAVIR scoring system. Combined with pathological results, the regions of interest (ROI) were delineated, the texture features were extracted and features were selected in each stage of liver lobe. An algorithm combining semi-supervised learning and active learning were used to build a classifier model. The accuracies of five-stage classification and pairwise classification in assessment of liver fibrosis staging were counted. **Results** Two rabbits in experimental group died during modeling, while all rabbits in control group survived. A total of 180 ROI were selected, pathological findings showed the stage of liver fibrosis as F0 ($n=32$), F1 ($n=37$), F2 ($n=33$), F3 ($n=54$) and F4 ($n=24$). In five-stage classification recognition, the accuracy of the classifier model for F0, 1, 2, 3 and 4 stages was 87.50% (28/32), 40.54% (15/37), 66.67% (22/33), 64.81% (35/54) and 37.50% (9/24), respectively, the average accuracy was 60.56% (109/180). In pairwise classification, the average accuracy of F0 vs F1–4, F0 vs F1–2, F0 vs F3–4, F1–2 vs F3–4, F0–2 vs F3–4 was 95.56% (172/180), 95.10% (97/102), 96.36% (106/110), 68.92% (102/148) and 65.56% (118/180), respectively. **Conclusion** The emerging SSL and AL classifier model constructed based on plain MRI could effectively evaluate the stage of liver fibrosis in rabbits.

[Keywords] liver; fibrosis; magnetic resonance imaging; diagnosis, computer-assisted; texture feature

DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2021.07.009

基于平扫 MRI 机器学习模型评估兔肝纤维化分期

李 硕¹, 付雅晴², 郭冬梅^{1*}, 董 洋¹, 刘 惠²

(1. 大连医科大学附属第二医院放射科, 辽宁 大连 116027; 2. 大连理工大学

电子信息与电气工程学部, 辽宁 大连 116024)

[摘要] **目的** 观察基于平扫 MRI 的机器学习模型评估肝纤维化分期的价值。 **方法** 随机将 35 只雄性大白兔分入实验组 30 只、对照组 5 只。实验组予颈部皮下注射四氯化碳与橄榄油 1:1 混合溶液, 建立肝纤维化模型, 每周 2 次; 对照组每周 2 次颈部皮下注射等量生理盐水; 均注射 10 周。于注药后第 5、6、7、10 周末分批次采集腹部脂肪抑制 T1WI(T1WI-FS); 而后麻

[第一作者] 李硕(1995—), 女, 辽宁盘锦人, 硕士, 医师。研究方向: 腹部影像学。E-mail: 2244730211@qq.com

[通信作者] 郭冬梅, 大连医科大学附属第二医院放射科, 116027。E-mail: drguodong@163.com

[收稿日期] 2021-03-01 **[修回日期]** 2021-05-30

醉处死动物并取出肝脏,经 HE 及 Masson 染色后依据 METAVIR 评分系统将肝纤维化分为 F0~4 期。结合病理结果,依次于各期肝叶勾画感兴趣区(ROI)、提取纹理特征、选择特征;而后采用半监督学习(SSL)与主动学习(AL)相结合算法构建分类器模型,统计五期分类识别及两两分类识别评估肝纤维化分期的准确率。**结果** 实验组造模过程中 2 只兔死亡,对照组全部存活。共对 35 只兔选取 180 个 ROI,病理结果显示 F0 期 32 个、F1 期 37 个、F2 期 33 个、F3 期 54 个、F4 期 24 个。五期分类识别中,分类器模型对 F0、1、2、3、4 期评估准确率分别为 87.50%(28/32)、40.54%(15/37)、66.6%(22/33)、64.81%(35/54)及 37.50%(9/24),平均准确率 60.56%(109/180)。两两分类识别中,分类器模型评估 F0 vs F1~4、F0 vs F1~2、F0 vs F3~4、F1~2 vs F3~4、F0~2 vs F3~4 的平均准确率分别为 95.56%(172/180)、95.10%(97/102)、96.36%(106/110)、68.92%(102/148)及 65.56%(118/180)。**结论** 基于平扫 MRI 的 SSL 与 AL 相结合机器学习模型可有效评估兔模型肝纤维化分期。

【关键词】 肝;纤维化;磁共振成像;诊断;计算机辅助;纹理分析

【中图分类号】 R-332; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-8475(2021)07-0421-05

肝纤维化为肝硬化早期阶段,去除病因并早期干预可逆转纤维化^[1]。目前肝活检是诊断肝纤维化的“金标准”,但因有创而应用受限。基于影像学图像的计算机辅助诊断(computer-aided diagnosis, CAD)技术可挖掘人眼无法识别的图像信息以辅助诊断疾病。机器学习是 CAD 技术中应用最广泛的一种,已逐渐用于肿瘤等^[2-4]并取得一定进展。MRI 定量参数可用于分期诊断肝纤维化^[5],但基于影像学图像的 CAD 技术预测肝纤维化分期的研究尚不成熟,且多采用图像纹理特征提取与统计学分析相结合或传统分类器识别方法^[6-7]。本研究建立兔肝纤维化模型,基于脂肪抑制 T1WI (T1WI-fat suppression, T1WI-FS) 构建半监督学习(semi-supervised learning, SSL)与主动学习(active learning, AL)相结合的新兴分类器模型,评价该模型分期诊断肝纤维化的价值。

1 材料与方法

1.1 实验动物及肝纤维化模型建立 清洁级雄性新西兰大白兔 35 只,体质量 2.5~3.0 kg,由大连医科大学动物实验中心提供,动物许可证编号:SYXK(辽)2013-0006;随机分入实验组 30 只及对照组 5 只。实验组予颈部皮下注射四氯化碳与橄榄油 1:1 混合溶液建立肝纤维化模型,每周 2 次,注射 10 周,1~3 周 0.1 ml/kg 体质量,4~6 周 0.2 ml/kg 体质量,7~10 周 0.3 ml/kg 体质量;对照组每周

2 次颈部皮下注射等量生理盐水。

1.2 仪器与方法 采用 GE Discovery MR 750W 3.0T MR 扫描仪,8 通道膝关节 HD 线圈。于注药后第 5、6、7、10 周末分批采集 2 组兔腹部 MRI,实验组第 5、6、7 周末每次扫描 7 只兔,第 10 周末扫描 9 只;对照组第 5、6、7 周末每次扫描 1 只,第 10 周扫描 2 只。

扫描前 8 h 前停饲,4 h 前停饮。于兔耳缘静脉注射 2.5 ml/kg 体质量 10%水合氯醛麻醉后,取仰卧位腹带加压保定,采集腹部 T1WI-FS (图 1),TR 4 000 ms;TE 2.9 ms;FOV 20 cm×16 cm,层厚 4 mm,

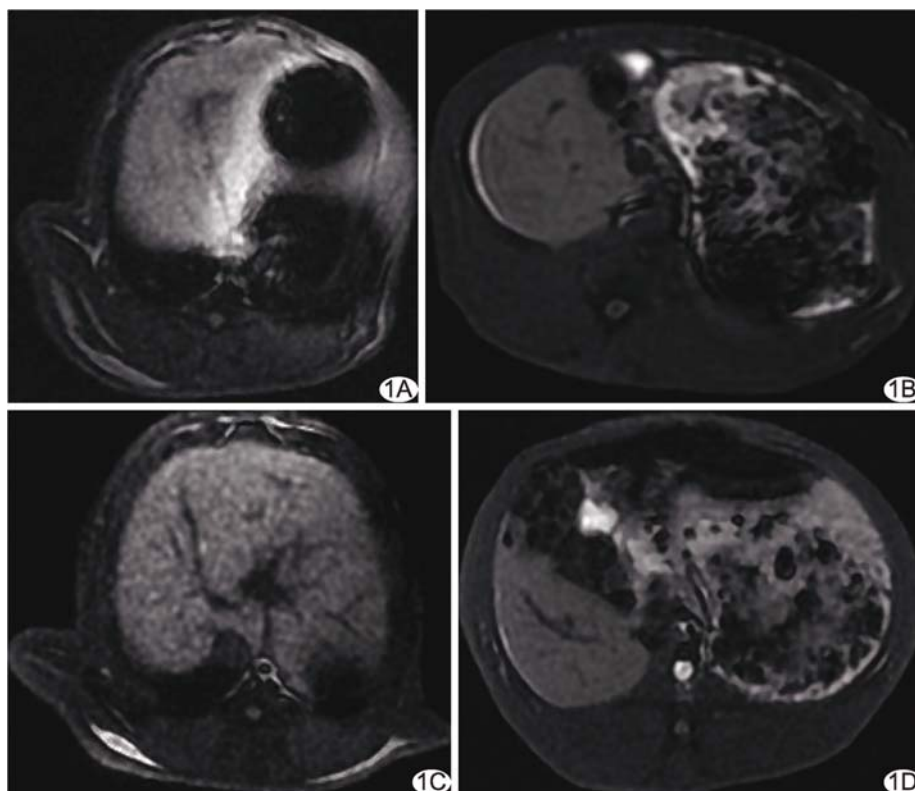


图 1 腹部 T1WI-FS 示兔各期肝纤维化 A. F1 期(轻度肝纤维化); B. F2 期(中度肝纤维化); C. F3 期(重度肝纤维化); D. F4 期(肝硬化早期)

层间距 1 mm, 矩阵 192×192 , NEX 3 次。

1.3 病理检查 MR 检查结束后立即处死动物, 取出肝脏, 置于 10% 甲醛溶液中固定后制成病理切片, 行 HE 染色及 Masson 染色(图 2)。由 2 名病理科主任医师根据 METAVIR 评分系统对每个肝叶的纤维化程度进行分期, 分为 F0~4 期, 再合并为正常肝(F0 期)、早期肝纤维化(F1~2 期)、晚期肝纤维化(F3~4 期)3 组^[8]。

METAVIR 分期标准: F0, 无纤维化; F1(轻度纤维化), 无纤维间隔形成, 小叶结构完整; F2(中度纤维化), 少量纤维间隔形成, 小叶结构大部分保留; F3(重度纤维化), 出现大量纤维间隔, 小叶结构破坏, 尚未出现肝硬化; F4, 肝硬化早期。

1.4 机器学习模型建立 流程见图 3。

1.4.1 提取 ROI 依据扫描层厚、层间距及大体标本情况, 以 3 mm 为基准单位切割标本, 测量实验组阳性部分与肝边缘的距离, 以此为标准在 T1WI-FS 上定位 ROI; 对照病理结果, 在显示相应肝叶的连续 3 个层面上采用 Matlab 软件勾画 20×20 像素的方形 ROI, 尽量避开伪影、肝内血管、胆管、胆囊及肝缘等区域^[9]。对照组依据所切取标本肝叶位置勾画 ROI, 方法同上。

1.4.2 提取与选择纹理特征 采用灰度共生矩阵(gray-level co-occurrence matrix, GLCM)算法提取纹理特征。以 Python 软件将图像自动量化至统一的灰度等级 0~32 级。选取常见 16 种纹理特征, 将量级化 ROI 图像按照病理结果所示肝纤维化分期输入 Python 软件, 分别计算 4 个方向(0° 、 45° 、 90° 及 135°)的 16 维特征向量, 即每个 ROI 对应 64 个纹理特征参数值; 采用取均值方法选择特征, 最终每个 ROI 对应 1 个 16 维特征

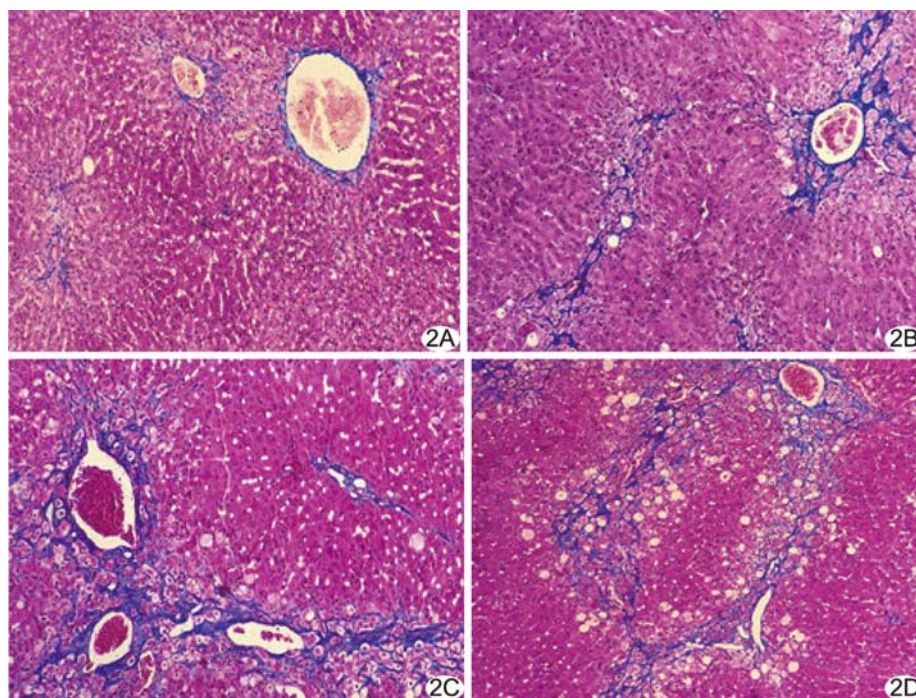


图 2 组织病理图示兔各期肝纤维化(Masson, $\times 100$) A. 汇管区扩张(F1 期); B. 汇管区周围纤维化(F2 期); C. 大量纤维间隔形成(F3 期); D. 肝纤维化早期(F4 期)

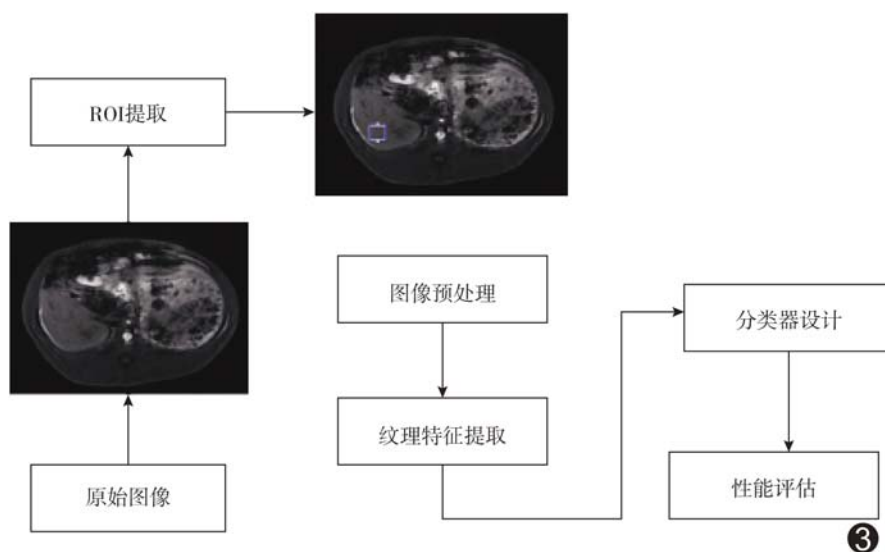


图 3 机器学习模型建立流程图

向量^[10], 分别为能量、对比度、逆差距、方差、熵、惯性矩、相关性、和平均、和熵、和方差、差熵、差方差、相关度量信息 1、相关度量信息 2、平均灰度值及标准差。

1.4.3 设计分类器模型 以五折交叉验证测试经图像量级化的 ROI, 设置 10 个有标签数据, 其余作为未标记数据。采用 SSL 与 AL 相结合算法构建分类器模型。

1.4.4 评估肝纤维化分期 对输入分类器模型中的 ROI 分别进行五期分类(F0~4 期)和两两分类(F0 vs

F1~4、F0 vs F1~2、F0 vs F3~4、F1~2 vs F3~4、F0~2 vs F3~4)测试与训练,以 Python 软件中机器学习模型库中的标签传播算法计算分期准确率及平均准确率。准确率=正确判断(简称正判)肝纤维化分期 ROI 数目/本期 ROI 总数,平均准确率=肝纤维化各期正判 ROI 数目之和/各期 ROI 总数之和。

2 结果

实验组造模过程中 2 只兔死亡,对照组全部存活。依据病理结果共选取 180 个 ROI,其中 F0 期 32 个、F1 期 37 个、F2 期 33 个、F3 期 54 个、F4 期 24 个;F1~2 期 70 个、F3~4 期 78 个。

2.1 五期分类识别 分类器模型正确判断 F0 期 28 个(均为对照组)、F1 期 15 个、F2 期 22 个、F3 期 35 个、F4 期 9 个,F0、1、2、3、4 期评估准确率分别为 87.50%(28/32)、40.54%(15/37)、66.67%(22/33)、64.81%(35/54)及 37.50%(9/24),平均准确率 60.56%(109/180)。

2.2 两两分类识别 分类器模型对 F0 vs F1~4、F0 vs F1~2、F0 vs F3~4、F1~2 vs F3~4 及 F0~2 vs F3~4 的评估平均准确率为 95.56%、95.10%、96.36%、68.92%及 65.56%,见表 1。

3 讨论

3.1 以 T1WI-FS 建立机器学习模型评估肝纤维化分期的依据 增强图像在医学图像与机器学习相结合分析各种疾病中的应用价值较高,如 LI 等^[11]发现增强 MRI 可分析非 WNT 激活型及非 SHH 分子分型髓母细胞瘤患者的预后;FENG 等^[12]报道,增强 MRI 可评估肝细胞癌分化程度;但增强图像存在扫描时间长、对比剂不耐受可能等不足。本研究基于平扫 MRI 构建机器学习模型,以预测肝纤维化分期。肝纤维化的实质是纤维结缔组织增生,T1WI 可更大限度凸显肝脏纹理特征。SCHAWKAT 等^[13]认为基于 T1WI 的纹理分析鉴别早期纤维化与晚期纤维化的准确率高于 T2WI-FS。HOUSE 等^[14]采用基于 T2WI 的机器学习模型评估肝纤维化分期,其区分 F0 与 F1~4 期的准确

率为 91%。本研究基于 T1WI-FS 建立机器学习模型,区分 F0 与 F1~4 期的准确率达 95.56%。此外,T1WI-FS 还可减少脂肪变性对结果造成的偏差。

3.2 纹理特征提取与特征选择方法 GLCM 除可计算医学图像灰度值外,还可分析灰度的空间分布情况。肝纤维化纹理特征具有弥散性,应计算不同方向的特征,故本研究分别计算了 4 个方向的 GLCM,每个 ROI 对应 64 个纹理特征参数值;但特征参数过多可能造成计算时间延长,故需要优选参数特征,依据经验采用取均值方法,使其每个 ROI 对应 1 个 16 维特征向量,以减少特征参数的数量,提高计算速度。

3.3 分类器预测结果 分类器模型对 F0~4 五期分类中 F0 期的评估准确率为 87.50%,提示规避肝脏边缘、血管、胆管等提取纹理特征可用于区分健康肝与肝纤维化。模型对 F1 期误判概率较高,原因可能是 F1 期肝小叶结构完整,但其内已出现纤维瘢痕,其纹理特征介于 F0 期与 F2~3 期之间,故可能误判;对 F4 期识别准确率较低,可能因 F4 期肝纤维弥漫性增生,肝实质受损甚至存在炎性改变,原始图像灰度值较低,较难区分纤维成分与肝内细小血管,导致勾画 ROI 时存在一定误差。两两分类识别可降低五期分类时计算机误判误差,准确率优于五分类,F0 与 F1~4 期对比时准确率达 90%以上,且区分 F0 与 F3~4 期准确率最高,为 96.36%。扩大样本量并对置信区间较低的标签样本进行人为标记后可有效减少误差,但包含 F4 期分组的混淆矩阵误判仍较 F1~2 期稍高,说明当细胞外基质过量持续沉积时,MRI 呈现的不均匀网格状信号分布杂乱无章,导致出现预测偏差。TAKESHI 等^[15]发现,合并分期有利于分期诊断肝纤维化,且诊断 $\geq$ F2 期肝纤维化的效能较好;KAYAALTI 等^[16]采用 CT 图像纹理特征评估肝纤维化分期,证明基于支持向量机(support vector machine, SVM)分类器及 K 近邻(K-nearest neighbor, KNN)分类器的合并分期评估效能较好,准确率达 95%。本研究构建的 SSL 与 AL 相结合的分类器模型评估准确率与传统 SVM 等分

表 1 两两分类识别肝纤维化分期的准确率

两两分类	ROI 数目	正判分期的 ROI 数目	准确率[% (个)]	平均准确率(%)
F0 vs F1~4	32/148	27/145	84.38(27/32)/97.97(145/148)	95.56(172/180)
F0 vs F1~2	32/70	30/67	93.75(30/32)/95.71(67/70)	95.10(97/102)
F0 vs F3~4	32/78	29/77	90.63(29/32)/98.72(77/78)	96.36(106/110)
F1~2 vs F3~4	70/78	42/60	60.00(42/70)/76.92(60/78)	68.92(102/148)
F0~2 vs F3~4	102/78	87/31	85.29(87/102)/39.74(31/78)	65.56(118/180)

类器相仿,甚至略高于传统分类器,可预测兔肝纤维化分期。

本研究的主要局限性:样本量不足,导致测量结果存在偏差;体外肝脏形态与在体形态并非完全一致,病理与 ROI 定位对照仍存在一定误差;未对比分析基于 T2WI 及增强图像的机器学习模型。

[参考文献]

- [1] HYTIROGLOU P, THEISE N D. Regression of human cirrhosis: An update, 18 years after the pioneering article by Wanless et al[J]. Virchows Arch, 2018, 473(1):15-22.
- [2] 李秋菊,郭启勇,陈海斌,等.基于纹理分析和深度学习的肝纤维化研究进展[J].放射学实践,2018,33(10):997-1001.
- [3] 刘沛瑶,郝粉娥,刘挨师,等.CT 在评价肝硬化病程方面的研究进展[J].CT 理论与应用研究,2019,28(6):753-761.
- [4] 刘文广,谢斯敏,周雅芳,等.机器学习及其在肝脏疾病影像诊断中的研究进展[J].国际医学放射学杂志,2019,42(1):16-21.
- [5] 王怡鑫,郭启勇.肝纤维化定量诊断的磁共振新技术[J].医学综述,2020,26(21):4318-4323.
- [6] LI B, JARA H, YU H, et al. Enhanced laws textures: A potential MRI surrogate marker of hepatic fibrosis in a murine model[J]. Magn Reson Imaging, 2017, 37(4):33-40.
- [7] YU H S, TOURET A, LI B, et al. Application of texture analysis on parametric T1 and T2 maps for detection of hepatic fibrosis[J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 45(1):250-259.
- [8] 陆伦根,尤红,谢渭芬,等.肝纤维化诊断及治疗共识(2019 年)[J].胃肠病学,2019,24(9):546-556.
- [9] 胡家玮,刘晓岚,郭冬梅,等.扩散峰度成像在兔肝纤维化分期诊断中的初步研究[J].磁共振成像,2020,11(10):896-899,914.
- [10] ZHANG X J, GAO X, LIU B J, et al. Effective staging of fibrosis by the selected texture features of liver: Which one is better, CT or MR imaging?[J]. Comput Med Imaging Graph, 2015, 46(2):227-236.
- [11] LI J, CHEN C, FU R, et al. Texture analysis of T1-weighted contrast-enhanced magnetic resonance imaging potentially predicts outcomes of patients with non-wingless-type/non-sonic hedgehog medulloblastoma[J]. World Neurosurg, 2020, 137:e27-e33.
- [12] FENG M, ZHANG M, LIU Y, et al. Texture analysis of MR images to identify the differentiated degree in hepatocellular carcinoma: A retrospective study [J]. BMC Cancer, 2020, 20(1):611.
- [13] SCHAWKAT K, CIRITSIS A, ULMENSTEIN S V, et al. Diagnostic accuracy of texture analysis and machine learning for quantification of liver fibrosis in MRI: Correlation with MR elastography and histopathology[J]. Eur Radiol, 2020, 30(5): 4675-4685.
- [14] HOUSE M J, BANGMA S J, THOMAS M, et al. Texture-based classification of liver fibrosis using MRI[J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 41(2):322-328.
- [15] TAKESHI Y, TANYA W, KEIKO I, et al. Evaluation of liver fibrosis using texture analysis on combined-contrast-enhanced magnetic resonance images at 3.0T[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015(5):1-12.
- [16] KAYAALTI O, AKSEBZECI B H, KARAHAN B K, et al. Liver fibrosis staging using CT image texture analysis and soft computing[J]. Applied Soft Computing, 2014, 25(11): 399-413.

《中国介入影像与治疗学》投稿要求(三)

19 表格 本刊采用三线表,表格列于文后,每表应标有表序号、表题,文中应有表位。

20 参考文献 严格按照国家标准 GB 7714-2015《文后参考文献著录规则》中规定,采用“顺序编码制”。仅限于作者直接阅读的近 5 年的文献,尽量不用二次文献,无特殊需要不必罗列众所周知的教科书或某些陈旧史料,提倡引用国内外同行新近发表的研究论文为参考文献,引用论点必须准确无误,不能断章取义。除短篇报道外,论文参考文献应至少来源于 5 种以上的期刊,研究论著类论文参考文献不少于 13 条,综述类论文参考文献应在 20 条以上,以反映论文的科学依据,以及对前人科学工作的继承性。参考文献的编排应按每条文献在文中出现的先后顺序逐条列于文后,并在文内引用处用右上角加方括号注明角码。参考文献书写格式如下:

- [1] LOPERA J E, TRIMMER C K, LAMBA R, et al. MDCT angiography of mesenteric bypass surgery for the treatment of chronic mesenteric ischemia[J]. AJR Am J Roentgenol, 2009, 193(5):1439-1445.
- [2] 李雷,王文辉,邹英华,等.症状性下肢动脉疾病与肾动脉狭窄的相关性[J].中国介入影像与治疗学,2013, 10(6):325-328.