

✧腹部影像学

Nomogram based on clinical and CT radiomics features for predicting prognosis of acute pancreatitis

WEN Yao¹, LIU Dan^{1*}, YU Yuan¹, LI Xinya¹, SU Liping¹, WANG Fang²

(1. Department of Radiology, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China;

2. Shanghai United Imaging Intelligence Co., Ltd, Shanghai 200232, China)

[Abstract] **Objective** To observe the value of nomogram based on clinical and CT radiomics for predicting prognosis of acute pancreatitis (AP). **Methods** Clinical and upper-abdominal CT data of 203 first-diagnosed AP patients were retrospectively analyzed. The patients were divided into training set ($n=142$) and validation set ($n=61$) at the ratio of 7:3. The optimal radiomics features based on enhanced venous phase CT were extracted and screened, the Radscores were calculated. The patients were divided into good prognosis group ($n=114$) and poor prognosis group ($n=89$). Clinical relevant variables, *i. e.* clinical data and CT findings and Radscores were included for univariate and multivariate logistic regression analysis to screen the independent risk factors of the prognosis. Then clinical, radiomics and combined models were constructed, respectively. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the efficacy of each model for predicting the prognosis of AP. The combined model prediction indexes were used to construct a nomogram, and the calibration curve was used to evaluate its calibration degree. **Results** Totally 7 optimal radiomics features were screened to calculate Radscores, among which C reactive protein, history of diabetes and Radscores were independent risk factors for the prognosis of AP. The area under the curve (AUC) of the combined model for predicting AP prognosis in training set and validation set (0.84, 0.82) were both higher than those of clinical model (0.71, 0.66, $Z=3.12, 2.71$, both $P<0.05$). AUC of the combined model in training set (0.84) was higher than that of radiomics model (0.76, $Z=2.39, P=0.02$), while AUC of the combined model in validation (0.82) was not significant different with that of radiomics model (0.81, $Z=0.08, P>0.05$). The calibration curve showed that the combined model nomogram model was well calibrated. **Conclusion** Nomogram based on clinical and CT radiomics features could effectively predict the prognosis of AP.

[Keywords] pancreatitis; prognosis; radiomics; nomogram

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2022.11.018

基于临床联合 CT 影像组学特征列线图 预测急性胰腺炎预后

文 瑶¹, 刘 丹^{1*}, 喻 媛¹, 李鑫娅¹, 苏丽平¹, 王 芳²

(1. 重庆医科大学附属永川医院放射科, 重庆 402160; 2. 上海联影智能有限公司, 上海 200232)

[摘 要] **目的** 观察基于临床联合 CT 影像组学特征构建的联合模型列线图预测急性胰腺炎(AP)预后的价值。 **方法** 回顾性分析 203 例临床首诊 AP 患者的临床及上腹部 CT 资料, 按 7:3 比例将其分为训练集($n=142$)和验证集($n=61$), 基于增强静脉期 CT 提取并筛选最优影像组学特征, 计算影像组学评分 Radscore; 根据预后分为预后良好组($n=114$)与预后不良组($n=89$)。将临床变量(包括临床及 CT 表现)及 Radscore 纳入单因素和多因素逻辑回归分析, 筛选影响 AP

[第一作者] 文瑶(1995—), 女, 重庆人, 在读硕士。研究方向: 腹部影像学诊断。E-mail: wywenyao@qq.com

[通信作者] 刘丹, 重庆医科大学附属永川医院放射科, 402160。E-mail: 5677676@qq.com

[收稿日期] 2022-07-15 **[修回日期]** 2022-09-28

预后的独立危险因素;构建临床、影像组学和联合模型,以受试者工作特征(ROC)曲线评价其预测 AP 预后的效能;以联合模型预测指标构建列线图,结合校准曲线评估其校准度。**结果** 共筛选出 7 个最优影像组学特征用于计算 Radscore,其中 C 反应蛋白、糖尿病史和 Radscore 为影响 AP 预后的独立危险因素。联合模型预测训练集及验证集 AP 预后的 AUC (0.84、0.82)均高于临床模型(0.71、0.66, $Z=3.12$ 、 2.71 , P 均 <0.05);其预测训练集的 AUC(0.84)高于影像组学模型(0.76, $Z=2.39$, $P=0.02$),预测验证集的 AUC(0.82)与影像组学模型(0.81)差异无统计学意义($Z=0.08$, $P>0.05$)。校正曲线显示联合模型列线图的校准度良好。**结论** 基于临床联合 CT 影像组学特征列线图可有效预测 AP 预后。

【关键词】 胰腺炎;预后;影像组学;列线图

【中图分类号】 R657.5; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-3289(2022)11-1675-05

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)以胰腺急性炎症和组织学上腺泡细胞破坏为特征,是临床常见急腹症之一;多数为轻症,病程呈自限性,但约 20% 患者可发展为中度或重症胰腺炎,病死率可达 13%~35%^[1]。影像组学通过深度挖掘影像学数据而定量分析组织异质性^[2]。本研究观察临床联合 CT 影像组学构建联合模型列线图预测 AP 预后的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 12 月—2022 年 3 月重庆医科大学附属永川医院 203 例 AP 患者,男 98 例、女 105 例,年龄 18~88 岁、平均(51.0 ± 15.3)岁,住院时间 4~46 天、中位时间 10 天。纳入标准:①根据《中国急性胰腺炎诊治指南》^[3]首诊 AP 的住院患者,以腹痛为主要临床表现,于发病 72 h 内接受上腹部增强 CT;②治疗以禁食、抑酸、抑酶及补液为主,住院期间多次复查上腹部 CT 及实验室检查[白细胞计数(white blood cell, WBC)、C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)及降钙素原(procalcitonin, PCT)]。排除标准:①合并胰腺肿瘤、慢性消耗性疾病;②慢性胰腺炎急性发作;③临床资料不全;④CT 图像质量差;⑤年龄 <18 岁;⑥其他原因所致胰腺炎症。本研究经院伦理委员会批准(批准号:2022 年科伦审 56 号),检查前患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Philips Brilliance 256 层 iCT

机行上腹部螺旋 CT 扫描,范围自膈肌下至肾下极;参数:管电压 120 kV,智能毫安秒,层厚 5 mm,层间隔 5 mm,螺距 0.984~1.375,视野 30 cm $\times$ 40 cm,矩阵 512 $\times$ 512。平扫结束后以 3~4 ml/s 流率团注非离子型对比剂碘海醇(350 mgI/ml)1.5 ml/kg 体质量,分别延迟 25~28 s、60~70 s 行动脉期及静脉期扫描。

1.3 影像组学分析

1.3.1 图像预处理与分割 ROI 由具有 10 年以上工作经验的影像科主治医师(医师 1)及副主任医师(医师 2)各 1 名以盲法阅读 CT 片,评估有无胰腺肿大、胰周炎症、胰周积液、胰周积气、胰腺坏死及胰外并发症等,记录改良 CT 严重指数(modified CT severity index, MCTSI),意见相左时经协商达成一致。将原始静脉期 CT 图像导入联影 uAI research portal 211230 系统,由医师 1 沿胰腺实质边缘逐层勾画 ROI(图 1);间隔 2 周后随机选取 50 例,由医师 1 及医师 2 分别以相同方法再次勾画胰腺实质 ROI,以线性插值算法将图像重采样为体素 1 mm $\times$ 1 mm $\times$ 1 mm。

1.3.2 提取及筛选影像组学特征 基于病灶 ROI 提取 2 264 个影像组学特征,其中 104 个原始图像特征和 2 160 个滤波器特征,包括一阶特征、形状特征和纹理特征。以 7:3 比例将患者分为训练集($n=142$)和验证集($n=61$),随机数种子为 20。采用 Z-score 标准化缩小不同影像组学特征之间的量纲差异。以组内相关



图 1 在不同层面上腹部轴位增强静脉期 CT 图上逐层勾画胰腺 ROI(红色区域)示意图

系数(inter-class correlation coefficient, ICC)筛选观察者内及观察者间提取的一致性高($ICC > 0.75$)的影像组学特征,以方差阈值法、单变量选择法和最小绝对收缩和选择算子算法筛选最优影像组学特征,并计算影像组学评分 Radscore。

1.4 分组 记录病因、有无糖尿病史、病情严重程度分级、床旁 AP 严重度评分(bedside index for severity in AP, BISAP)、CRP、PCT、WBC 及有无器官衰竭等临床特征。根据 CT 表现有无胰腺和/或胰周感染性坏死及器官衰竭将患者分为预后良好组($n=114$)和预后不良组($n=89$)。预后不良组具有下列标准之一:①复查 CT 显示病变严重程度加重,范围扩大或 MCTSI 评分升高;②住院期间发生感染或器官衰竭^[3]。

1.5 统计学分析及构建模型 采用 SPSS 25.0 统计分析软件和 R 软件 3.5.0。以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料,行 t 检验;以中位数(上下四分位数)表示不符合者,行 Mann-Whitney U 检验。采用 χ^2 检验比较计数资料。以方差膨胀系数(variance inflation factor, VIF)衡量各临床相关变量(包括临床资料及 CT 表现)之间的多重共线性程度。将临床相关变量及 Radscore 纳入单因素和多因素逻辑回归分析,筛选影响 AP 预后的独立危险因素;分别基于临床独立危险因素及 Radscore 构建临床、影像组学和联合模型,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,

计算曲线下面积(area under the curve, AUC)并以 DeLong 检验比较其差异。应用联合模型预测指标构建列线图,结合校准曲线评估联合模型的校准度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

预后良好组男 55 例、女 59 例,年龄 19~83 岁、平均(51.8 ± 14.8)岁;预后不良组男 43 例、女 46 例,年龄 18~88 岁、平均(50.0 ± 15.9)岁;组间性别($\chi^2=0$, $P=0.99$)和年龄($t=0.83$, $P>0.05$)差异均无统计学意义。

2.1 筛选影像组学特征及独立危险因素 最终获得 7 个最优影像组学特征,包括 4 个一阶特征[mean(log-sigma-1.0-mm)、mean(log-sigma-1.5-mm)、10 percentile、90 percentile]和 3 个纹理特征(inverse variance、short run emphasis、run entropy)。组间最优影像组学特征值差异均有统计学意义(P 均 < 0.01 , 表 1)。

删除 $VIF > 10$ 的变量,包括 MCTSI、病情严重程度分级、胰周积液、胰周积气、胰外并发症及胰腺坏死,将其余 10 个变量纳入单因素逻辑回归分析(表 2),结果显示糖尿病史、BISAP 评分、CRP、PCT、WBC、器官衰竭、胰腺肿大及 Radscore 均为影响 AP 预后的因素(P 均 < 0.05);多因素逻辑回归分析结果(表 2)显示,糖尿病史、CRP 及 Radscore 均为影响 AP 预后的独立危险因素(P 均 < 0.05)。

表 1 预后不良组与预后良好组 AP 患者最优影像组学特征值比较

组别	mean(log-sigma-1.0-mm)	mean(log-sigma-1.5-mm)	10 percentile	90 percentile	inverse variance	short run emphasis	run entropy
预后不良组($n=89$)	5.36(4.79,6.13)	6.66(5.95,7.78)	-19.54 $\pm$ 4.39	33.00(28.00,39.00)	0.44 $\pm$ 0.02	0.55 $\pm$ 0.04	3.83 $\pm$ 0.18
预后良好组($n=114$)	5.79(5.12,6.46)	7.80(6.79,8.83)	-24.31 $\pm$ 5.54	43.50(35.00,49.00)	0.41 $\pm$ 0.02	0.59 $\pm$ 0.04	4.01 $\pm$ 0.18
U/t 值	6 209.50	6 909.50	-6.86	7 573.00	-7.29	6.54	7.14
P 值	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

表 2 单因素及多因素逻辑回归分析筛选影响 AP 预后的因素

变量	单因素			多因素		
	β 值	OR(95%CI)	P 值	β 值	OR(95%CI)	P 值
病因	-0.09	0.91(0.68,1.22)	0.53	—	—	—
糖尿病史	1.02	2.77(1.22,6.56)	0.02	1.25	3.50(1.09,11.73)	0.04
BISAP 评分	0.69	1.93(1.30,2.96)	< 0.01	0.04	1.04(0.55,1.96)	0.89
CRP	0.01	1.01(1.01,1.02)	< 0.01	0.01	1.01(1.00,1.02)	< 0.05
PCT	0.42	1.52(1.14,2.27)	0.02	-0.04	0.98(0.67,1.49)	0.82
WBC	0.12	1.13(1.04,1.23)	< 0.01	0.15	1.16(1.02,1.34)	0.06
器官衰竭	2.93	18.72(4.29,330.17)	< 0.01	2.01	7.44(1.59,136.17)	> 0.05
胰周炎症	-14.33	0.00(0.00,0.00)	0.99	—	—	—
胰腺肿大	-2.28	0.10(0.01,0.55)	0.03	-1.03	0.36(0.02,3.21)	0.41
Radscore	5.49	241.29(36.74,2 056.79)	< 0.01	4.34	76.66(6.64,1 264.84)	< 0.01

2.2 模型效能 联合模型预测训练集及验证集 AP 预后的 AUC(0.84、0.82)均高于临床模型(0.71、0.66, $Z=3.12$ 、 2.71 , P 均 <0.05);其在训练集的 AUC(0.84)高于影像组学模型(0.76, $Z=2.39$, $P=0.02$),在验证集则与影像组学模型(0.81)差异无统计学意义($Z=0.08$, $P>0.05$),见图 2。以临床独立危险因素和 Radscore 构建联合模型列线图(图 3);校准曲线(图 4)显示预测曲线较贴近标准曲线,即联合模型列线图预测结果与实际结果的一致性较好。

3 讨论

AP 病死率与其严重程度呈正相关,轻症 AP 预后良好,而重症 AP 常出现多种并发症,严重时可导致死亡^[4-5],故早期评估 AP 患者预后并给予适当干预非常重要。CRP、PCT、白细胞介素-6 和乳酸脱氢酶等实验室指标与 AP 严重程度及预后相关,但结果易受其他疾病干扰^[6]。CT 可显示胰腺形态学变化,但评估结果可能受主观影响。本研究基于临床联合影像组学特征建立预测 AP 预后的联合模型列线图,为临床治疗决策提供依据。

本研究将糖尿病史及 CRP 用于构建预测模型。糖尿病史是影响 AP 患者预后的独立危险因素^[7],糖尿病的主要特点是胰岛素抵抗和高血糖,使胰腺细胞生成活性氧,高血糖还具有促进脂质过氧化作用,均可致 AP 预后不良^[8]。CRP 亦是影响 AP 预后的独立危险因素^[9],可诱导内皮表达单核细胞趋化蛋白 21、血管内皮黏附因子 21 及细胞间黏附因子 12,有明显促炎作用;还能激活补体,提高白细胞吞噬能力,刺激巨噬细胞、淋巴细胞及单核细胞活化,故机体发生炎症反应时,肝脏会分泌大量 CRP,导致血清 CRP 升高^[10]。

目前有多种 CT 影像学评分系统用于评估 AP 病情,包括 CT 严重指数(CT severity index, CTSI)、MCTSI^[11]和胰腺外炎症 CT 评分,均基于肉眼可见的

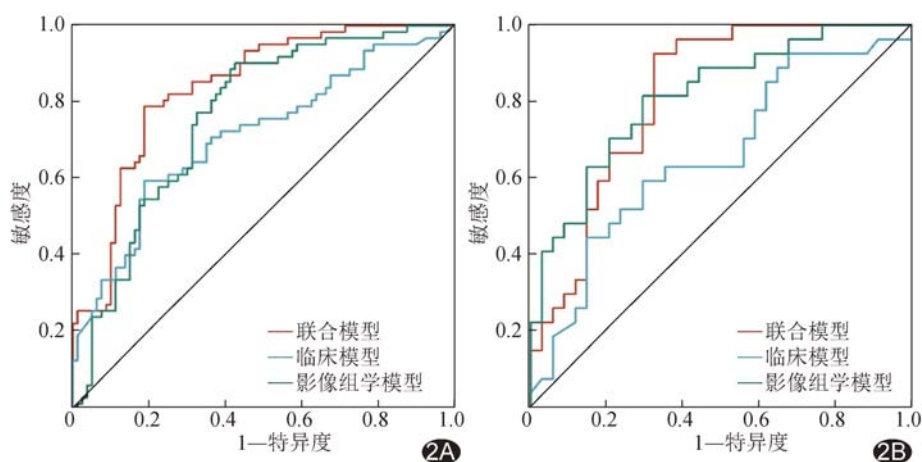


图 2 临床、影像组学及联合模型预测训练集(A)及验证集(B)AP 预后的 ROC 曲线

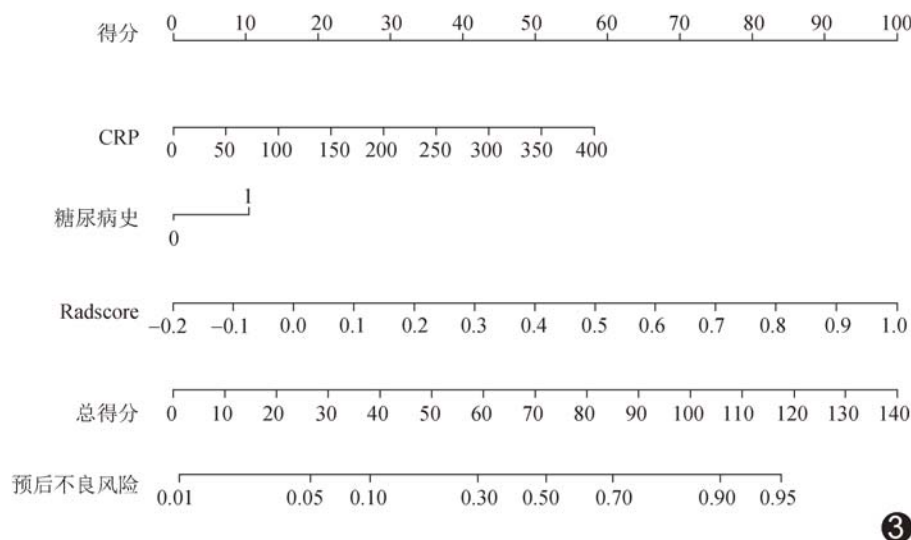


图 3 联合模型列线图

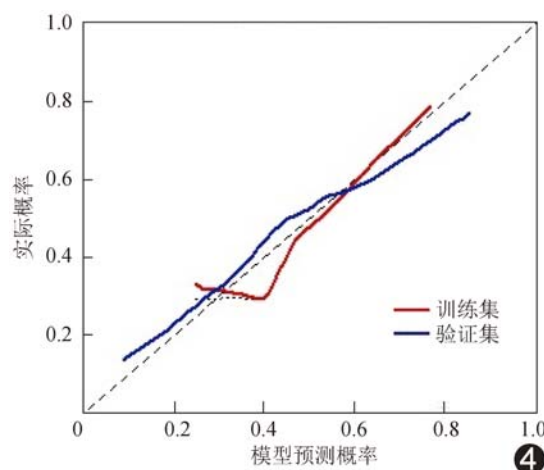


图 4 联合模型列线图的校准曲线 虚线为标准曲线,实线为模型预测训练集(红线)和验证集(蓝线)的曲线

形态学改变,评估结果可能存在主观性。影像组学通

过对图像进行后处理及提取纹理特征参数,能发现肉眼无法观察到的微观信息,为临床决策提供更有力的支持^[2]。LIN 等^[12]提取 AP 患者门静脉期 MRI 影像组学特征并构建模型,能比临床常用评分系统更准确地预测 AP 严重程度。CHEN 等^[13]于 389 例初发 AP 增强 CT 中提取影像组学特征,以之构建的模型能更好地识别有复发风险 AP 患者。

本研究筛选获得 7 个最优影像组学特征,通过计算原始图像的像素灰度分布得到 mean(log-sigma-1.0-mm)、mean(log-sigma-1.5-mm)、10 percentile、90 percentile 共 4 个一阶特征;另外,inverse variance 反映图像纹理局部变化程度,其值越大表示图像不同区域间纹理越均匀而变化小;short run emphasis 度量短线长度分布,其值越大代表运行长度越短、纹理越细;run entropy 代表运行长度和灰度分布的不确定性,其值越大表示纹理异质性越强。本研究预后不良组 10 percentile 及 inverse variance 均高于预后良好组,而 90 percentile、mean、short run emphasis 及 run entropy 均低于预后良好组,表明预后不良组 CT 病灶低灰度值部分即炎性坏死区域更为广泛、正常胰腺组织相对较少、图像灰度更均匀,即大范围低灰度值区域提示预后不良。

本研究基于独立危险因素及最优影像组学特征建立的联合模型预测在训练集及验证集 AP 预后的 AUC 均高于临床模型,其在训练集的 AUC 高于影像组学模型,而在验证集与影像组学模型差异无统计学意义;提示纳入临床特征可在一定程度上降低评价偏差,预测价值更高。列线图可直观显示预测模型结果^[14]。本组联合模型列线图的校准度良好,提示其有助于临床预测 AP 患者预后。

综上,基于临床联合影像组学特征列线图可有效预测 AP 预后。但本研究为单中心回顾性研究,存在选择偏倚,且结果缺乏外部验证,有待多中心、大样本研究加以验证。

[参考文献]

- [1] 中华医学会急诊分会,京津冀急诊急救联盟,北京医学会急诊分会,等.急性胰腺炎急诊诊断及治疗专家共识[J].中华急诊医学杂志,2021,30(2):161-172.
- [2] 邵颖,邢滔,万强,等.基于 MRI 影像组学鉴别浸润性与非浸润性乳腺癌[J].中国医学影像技术,2020,36(11):1657-1661.
- [3] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,《中华胰腺病杂志》编委会,《中华消化杂志》编委会.中国急性胰腺炎诊治指南(2019 年,沈阳)[J].中华消化杂志,2019,35(11):2706-2711.
- [4] YANG A L, McNABB-BALTAR J. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis[J]. Pancreatology, 2020,20(5):795-800.
- [5] 徐红霞,卓丽华,黄小华,等.MR 扩散峰度成像评价急性胰腺炎肾损伤[J].中国医学影像技术,2021,37(4):562-567.
- [6] TIAN F, LI H, WANG L, et al. The diagnostic value of serum C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6 and lactate dehydrogenase in patients with severe acute pancreatitis[J]. Clin Chim Acta, 2020,510:665-670.
- [7] AUNE D, MAHAMAT-SALEH Y, NORAT T, et al. Diabetes mellitus and the risk of pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. Pancreatology, 2020,20(4):602-607.
- [8] 姜华,高建鹏,王辉,等.糖尿病与急性胰腺炎病死率的关系[J].中华消化杂志,2018,38(10):698-700.
- [9] DANCU G M, POPESCU A, SIRLI R, et al. The BISAP score, NLR, CRP, or BUN: Which marker best predicts the outcome of acute pancreatitis? [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(51):e28121.
- [10] 肖霄,徐晓斌.血清 AMY、LPS 与 CRP 在急性胰腺炎早期诊断中的作用[J].中国医药指南,2022,20(5):119-121.
- [11] 张艳丽,何其舟.MCTSI 对急性胰腺炎预后的预测价值研究[J].影像研究与医学应用,2018,2(21):151-152.
- [12] LIN Q, JI Y F, CHEN Y, et al. Radiomics model of contrast-enhanced MRI for early prediction of acute pancreatitis severity[J]. J Magn Reson Imaging, 2020,51(2):397-406.
- [13] CHEN Y, CHEN T W, WU C Q, et al. Radiomics model of contrast-enhanced computed tomography for predicting the recurrence of acute pancreatitis[J]. Eur Radiol, 2019,29(8):4408-4417.
- [14] BALACHANDRAN V P, GONEN M, SMITH J J, et al. Nomograms in oncology: More than meets the eye[J]. Lancet Oncol, 2015,16(4):e173-e180.