

◆ 综述

Progresses of computer-aided diagnosis of liver fibrosis based on ultrasonography

ZHAI Yuexian¹, LIU Xiang^{1*}, SONG Jialin², ZHAO Jingwen¹

(1. School of Electronic and Electric Engineering, Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201620, China; 2. Department of Ultrasound Diagnosis and Treatment, Changzheng Hospital, Second Military Medical University of Chinese People's Liberation Army, Shanghai 200003, China)

[Abstract] Hepatic fibrosis is a pathophysiological process. Any liver damage can cause liver fibrosis in the process of liver repair and healing, but severe liver fibrosis will lead to cirrhosis, which leads to fatal complications such as liver cancer. Early detection of liver fibrosis is particularly important. With the development of medical image analysis technology, combined with statistical machine learning, especially deep learning, ultrasound-based computer-aided diagnosis of liver fibrosis has made great progress, which were reviewed in this article.

[Keywords] liver fibrosis; ultrasonography; computer-aided diagnosis

DOI:10.13929/j.1003-3289.201812162

基于超声的计算机辅助诊断肝纤维化研究进展

翟岳仙¹, 刘翔^{1*}, 宋家琳², 赵静文¹

(1. 上海工程技术大学电子电气工程学院, 上海 201620; 2. 中国人民解放军第二军医大学长征医院超声诊疗科, 上海 200003)

[摘要] 肝纤维化是一个病理生理过程,任何肝脏损伤在肝脏修复愈合的过程中均可产生肝纤维化,严重肝纤维化导致肝硬化,进而发生肝癌等严重并发症。早期发现肝纤维化尤为重要。随着医学图像分析技术的发展,结合统计机器学习、特别是深度学习,基于超声的计算机辅助诊断肝纤维化研究取得了长足进展,本文对此进行综述。

[关键词] 肝纤维化;超声检查;计算机辅助诊断

[中图分类号] R575.2; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)07-1107-04

肝纤维化是各种致病因子致肝内结缔组织异常增生的病理生理过程。任何肝脏损伤在修复愈合过程中均可产生肝纤维化,如长期不能去除损伤因素,纤维化过程加剧,其中 25%~40% 最终发展为肝硬化^[1],进而导致肝癌等严重并发症。超声成像技术具有无创、实时、便捷、无辐射的优势,适于临床筛查和随访,在肝纤维化的诊断中体现出明显优势。近年来,随着医学

图像分析技术的发展,结合统计机器学习、特别是深度学习,基于超声的肝纤维化计算机辅助诊断研究取得了长足进展,本文对此进行综述。

1 二维超声结合计算机辅助诊断肝纤维化

二维超声可对肝脏进行动态扫描,观察肝脏形态和肝实质回声改变。随着肝纤维化程度加重,超声表现为肝实质回声增强、分布不均,肝表面呈结节样,肝

[基金项目] 上海市科研计划项目(19ZR1421500)、国家自然科学基金青年基金项目(81101105)。

[第一作者] 翟岳仙(1993—),女,江苏徐州人,在读硕士。研究方向:医学图像处理。E-mail: M020217122@sues.edu.cn

[通信作者] 刘翔,上海工程技术大学电子电气工程学院,201620。E-mail: xliu@sues.edu.cn

[收稿日期] 2018-12-28 **[修回日期]** 2019-04-05

包膜边缘变钝、呈阶梯状或波浪状,门静脉形态和走行改变、脾肿大等,这些变化为诊断肝纤维化及肝硬化提供了客观依据。目前基于超声图像提取的纹理特征已用于对肝纤维化分期研究。李宏彬等^[2]基于小样本图像,使用 CART 决策树分类方法比较不同纹理定义方法识别肝纤维化的准确率,发现灰度共生矩阵(gray-level co-occurrence matrix, GLCM)纹理的交叉验证准确率最高,为 82.51%。陈明丽等^[3]将 GLCM 参数作为神经网络输入层神经元,病理分期作为输出层神经元,建立纤维化分期的多层 NN 模型,对 S0~S4 分期诊断的准确率分别为 100%、85.7%、57.1%、66.7%和 100%。Lee^[4]尝试将 M-Band 小波变换和 Gabor 小波变换联合,获取肝实质纹理特征,并运用集成分类器将图像样本分为疾病或正常两类,但无法直接诊断肝实质结节性纤维化。由于传统特征选择算法过于复杂,且有些特征与临床诊断不一致,Meng 等^[5]提出基于迁移学习的 VGGNet 网络模型结合深度分类器的计算机辅助诊断肝纤维化的新方法(FCNet),基于 279 例患者的数据,采用裁剪 ROI 图像区域的方法扩充数据集,以迁移学习的方法提取深层次特征输入 FCNet 用于分类,其对扩充数据集正常肝脏(S0 期)、肝纤维化早期(S1~S3 期)与肝纤维化晚期(S4 期)的分类准确率达 93.90%,而对于原始数据集的分类准确率仅为 83.03%,提示样本数量直接影响神经网络的性能。

深度学习的加入显著提高了纤维化分期的准确率,主要体现在对肝纤维化的大分类,如区分正常肝脏与纤维化病变肝脏、正常肝脏与早期和晚期肝纤维化,但准确分类各期、尤其是 S2 与 S3 期仍较困难。

2 基于高频超声半定量评分系统

高频超声穿透力弱,但对显示浅表部位病变的特征具有优势,且有更高的分辨率。肝纤维化是一种浅表弥漫性病变,高频超声图像能反映肝纤维化各期更加细微的特征变化,结合计算机辅助将有助于提高诊断肝纤维化的正确率^[6-7]。

Huet 等^[8]采用高频超声检测肝表面形态,以计算机辅助分析评分,诊断重度肝纤维化的敏感度为 89.0%,特异度为 61.0%,优于医师主观分析。孟繁坤等^[9-10]指出,高频超声所示肝实质形态与病理分期间存在显著相关性,以肝实质形态改变诊断肝纤维化的敏感度为 77.30%,特异度 99.10%,诊断正确率 81.40%;并对肝包膜走向变化、肝实质纹理粗糙程度和肝静脉壁的形变进行相关分析和评分,采用最优尺

度回归法获得权重系数,计算肝纤维化各期积分总和,实现了人工干预下肝纤维化的半定量分析。高频超声探头可灵敏检测肝包膜的病理变化。宋家琳等^[11]基于肝纤维化兔的肝包膜二维高频声像图,采用人工监督和梯度优化相结合的方法,获取肝包膜线及其形状控制点,提取形状控制点的夹角均值、夹角方差和包膜线的连续线段数,发现肝包膜轮廓线的平滑性、连续性特征可提示肝纤维化。也有学者^[12]在采用低频探头观察肝实质的基础上,联合使用高频探头观察肝包膜改变,诊断肝纤维化的敏感度为 90%,准确率 87%,提示此法可为早期诊断肝纤维化提供半定量依据。

目前对高频超声图像特征评分尚缺乏统一标准,易受医师主观性的影响。李俏颖等^[13]以肝实质、肝脏边缘、脾脏大小及门静脉平均血流速度 4 项指标作为人工神经网络模型的输入层,以病理诊断分级结果为输出层,建立人工神经网络模型,基于小样本(146 例)数据经训练获得结果,其诊断肝纤维化的敏感度 95.4%,特异度 96.2%,准确率 95.8%,但样本量较小,尚需进一步验证。

3 超声弹性成像技术评价肝纤维化

超声弹性成像是一种新型超声技术,临床常用手段包括瞬时弹性成像(transient elastography, TE)、实时组织弹性成像(real-time tissue elastography, RTE)、实时剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)和声辐射力脉冲弹性成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)。

RTE 定量参数与肝纤维化分期相关。郭静文等^[14]对 106 例慢性乙型肝炎患者行组织弥散定量分析检查,得出定量参数,采用 Spearman 秩相关分析筛选应变均值(MEAN)和蓝色领域百分比(AREA)与纤维化程度密切相关,MEAN 和 AREA 的 ROC 曲线下面积均 >0.90 ,提示其对肝纤维化分期的诊断价值较高。Meng 等^[15]以 RTE 评估肝纤维化,并将结果与 TE 系统相比较,对 166 例慢性乙型肝炎患者的实时弹性成像获得的参数采用多元线性回归,评估参数与肝纤维化间的关系,并使用回归方程计算肝纤维化指数,区分显著肝纤维化($\geq S2$ 期)、晚期肝纤维化($\geq S3$ 期)和肝硬化(S4 期),发现肝纤维化指数的 ROC 曲线下面积分别为 0.88、0.87 和 0.85,诊断效能与 TE 系统相似。传统弹性成像测量方法多通过比较弹性参数值、硬度值或弹性模量值等进行分析。Wang 等^[16]基于不同肝纤维化患者 2D-SWE 图像的差异,结合深度学习诊断肝纤维化分期;对 398 例患者以 CNN

网络提取 2D-SWE 图像的深层次特征并进行分类,诊断显著肝纤维化、晚期肝纤维化和肝硬化的敏感度和特异度分别为 69.10% 和 90.90%、90.40% 和 98.30%、96.90% 和 88.0%,且对晚期肝纤维化和肝硬化显示出较高的诊断价值,其 ROC 曲线下面积分别为 0.98 和 0.97;但该研究中肝纤维化各期样本量不均衡,对于早期肝纤维化的分期仍然存在困难。

机器学习、特别是深度学习辅助下的弹性成像技术在诊断肝纤维化中体现出优异的价值,发展前景良好,有望代替肝活检。

4 超声造影技术评价肝纤维化

超声造影可直观反映肝脏血流动力学变化,从而间接反映肝脏病理学改变。随着肝纤维化加重,肝内血流阻力增加,门静脉血流量和肝实质灌注量均减少,而肝动脉血流量代偿性增加,导致超声造影参数发生变化,且此变化与肝纤维化程度相关。常用超声造影参数包括肝动静脉渡越时间 (hepatic artery-vein transit time, HAVTT)、峰值强度 (peak intensity, PI)、达峰时间 (time to peak, TP)、肝静脉到达时间 (hepatic vein arrival time, HVAT) 及肝静脉渡越时间 (hepatic vein transit time, HVT) 等。

贾春梅等^[17]采用超声造影分析大鼠肝纤维化分期与肾血流灌注的关系,结果发现,与其他各期和对照组比较,肝纤维化 S4 期大鼠肾皮质血流时间—强度曲线 PI 减低、TP 延长、曲线下面积减小,TP 与肝纤维化程度呈正相关,PI、曲线下面积与肝纤维化程度呈负相关。包中涛等^[18]测量肝纤维化患者的 HAVTT,发现在无纤维化组 (S0 期)、肝纤维化组 (S1~S3 期) 和肝硬化组 (S4 期) 间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Sugimoto 等^[19]基于超声造影微血管成像评价肝内血管分支形态变化用于肝纤维化分期诊断的价值,并提出了 3 个与门静脉形态改变有关的特征,即分支角度、分支数目和分支的弯曲度,认为其对区分肝纤维化具有较高价值,其中对 S1 与 S2~S4 期的分期特异度为 92.3%,敏感度为 87.7%;对晚期纤维化 (S1~S2 期) 与肝硬化 (S3~S4 期) 分期的敏感度为 91.4%,特异度为 91.4%。虽然该研究结果达到了较高敏感度和特异度,但其样本量较少,且有 7 名临床医师参与,可能受主观性因素影响。

超声造影为研究肝纤维化提供了新的思路,加入血管特征提高了分期准确率,但受造影剂的干扰,原本充满斑点噪声的图像分辨率进一步降低,且目前缺少有效的血管自动分割方法^[20],对血管形态的变化限于

定性描述,或由人工测量完成。超声造影参数在正常肝脏、显著肝纤维化和肝硬化之间变化显著,可用于鉴别诊断,但鉴别不同时期仍有一定困难。另外,超声造影技术还受造影剂种类、推注方式及剂量、不同采样部位的影响,尚需进一步完善。

5 不足与展望

目前基于超声的计算机辅助技术诊断肝纤维化取得了一定进展,但仍然存在不足。

(1) 多数研究聚焦于提取肝实质纹理特征,但部分特征并不适用于临床,且分类效果有待提高。根据超声图像特点,结合深度学习网络,学习并抽取肝实质更深层次的特征,用于表征肝纤维化程度,将有助于提高肝纤维化的量化分期效果。针对医学图像数据集较小、易引起过拟合的问题,应在不产生新干扰源的前提下进行数据增强,以保障学习结果的可靠性和适应性。

(2) 肝纤维化病程中,肝静脉呈弯曲状,管腔变窄,门静脉主干和左右支可扩张。临床往往依据上述形态改变作定性评估,或通过人工测量获取血管宽度、分支角度等量化指标评估肝纤维化分期,均缺乏效率和客观性。对于肝血管的研究应特别关注图像中血管管腔的识别和分割方法,研究建立血管拓扑结构与形态的数学模型,以实现对其定量描述。

(3) 肝纤维化病程中,肝包膜呈不同程度增厚,并呈波纹状、锯齿状或阶梯状改变,肝边缘角变钝。未来对包膜形态的研究可以基于组织分布和纹理特征实现自动精确分割,通过定义肝包膜光滑程度、厚度分布定量评价包膜形态变化,并量化上述特征与肝纤维化的相关性,筛选出显著相关的特征,用以表征肝纤维化程度和纤维化分期。

总之,探索多源特征融合设计多分类学习框架,联合多种超声技术,建立高精度的定量评价模型,可为肝纤维化超声定量诊断提供技术手段。

[参考文献]

- [1] 张梦然, 成军. 肝纤维化研究进展. 国际消化病杂志, 2014, 34(6): 374-379.
- [2] 李宏彬, 赫光中, 程莉莉, 等. 基于 CART 决策树的 B 超影像肝纤维化纹理识别研究. 中国数字医学, 2017, 12(11): 49-52.
- [3] 陈明丽, 沈峰. 声像图纹理分析和人工神经网络在肝纤维化分期诊断中的初步应用. 肝脏, 2013, 18(8): 541-543.
- [4] Lee WL. An ensemble-based data fusion approach for characterizing ultrasonic liver tissue. Applied Soft Computing, 2013, 13(8): 3683-3692.

- [5] Meng D, Zhang L, Cao G, et al. Liver fibrosis classification based on transfer learning and FCNet for ultrasound images. *IEEE Access*, 2017, 5(99):5804-5810.
- [6] 林健玲. 高频超声观察慢性肝炎肝实质形态对诊断肝纤维化的临床价值. *临床肝胆病杂志*, 2013, 29(5):359-362.
- [7] 林萍, 王朝丽. 高频超声检测肝脏对肝纤维化分期的临床诊断价值. *西北国防医学杂志*, 2013, 34(1):78-79.
- [8] Huet N, Denis I, Martino A, et al. Ultrasonographic assessment of liver fibrosis with computer-assisted analysis of liver surface irregularities. *Diagn Interv Imaging*, 2015, 96(9):941-946.
- [9] 孟繁坤, 丁蕾, 曲锰, 等. 高频超声观察肝实质形态的改变对慢性肝病肝纤维化分期的价值. *中国医学影像技术*, 2006, 22(6):916-918.
- [10] 孟繁坤, 郑颖, 丁蕾, 等. 高频超声检查与病理肝纤维化分期相关性的半定量研究. *中国超声医学杂志*, 2007, 23(11):846-848.
- [11] 宋家琳, 刘翔, 章建全, 等. 肝包膜超声图像几何特征定量评估肝纤维化的实验研究. *中华超声影像学杂志*, 2018, 27(12):86-90.
- [12] 姜玉艳, 夏永娥, 鞠新莲. 关于运用低频及高频探头结合对早期肝硬化的诊断体会. *中国实用医药*, 2012, 7(4):130-131.
- [13] 李俏颖, 段云友, 张莉, 等. 人工神经网络在超声无创定量诊断肝纤维化中的初步应用. *生物医学工程与临床*, 2009, 13(2):100-104.
- [14] 郭静文, 陈越峰, 周瑞莉, 等. 实时超声弹性定量参数与肝纤维化分期的相关性. *循证医学*, 2016, 16(6):352-354.
- [15] Meng F, Zheng Y, Zhang Q, et al. Noninvasive evaluation of liver fibrosis using real-time tissue elastography and transient elastography (FibroScan). *J Ultrasound Med*, 2015, 34(3):403-410.
- [16] Wang K, Lu X, Zhou H, et al. Deep learning radiomics of shear wave elastography significantly improved diagnostic performance for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B: A prospective multicentre study. *Gut*, 2019, 68(4):729-741.
- [17] 贾春梅, 曹旭峰, 郭小海, 等. 超声造影评价大鼠肝纤维化分期与肾血流灌注的相关性. *中国医学影像技术*, 2015, 31(1):9-13.
- [18] 包中涛, 叶真, 古立娟, 等. 肝动静脉渡越时间及剪切波速评估肝纤维化程度的对比研究. *临床超声医学杂志*, 2014, 16(2):82-85.
- [19] Sugimoto K, Shiraishi J, Moriyasu F, et al. Analysis of intrahepatic vascular morphological changes of chronic liver disease for assessment of liver fibrosis stages by micro-flow imaging with contrast-enhanced ultrasound: Preliminary experience. *Euro Radiol*, 2010, 20(11):2749-2757.
- [20] 甘露, 张秋路, 刘翔, 等. 基于三维连通性特征的肝脏血管超声图像分割方法. *微型电脑应用*, 2015, 31(9):1-3.

《杜克磁共振成像原理:病例解析》已出版

由圣心医院放射系威尔士·I. 曼格鲁姆教授主编, 青岛市市立医院东院放射科郁万江主任主译, 天津科技翻译出版有限公司出版的《杜克磁共振成像原理:病例解析》一书已于 2018 年 11 月出版, 并在全国发行。近年来, MR 技术得到迅速发展, 硬件和软件不断更新, 临床应用领域逐步扩大。但对于初学者, 甚至工作多年的临床影像科医师和技师而言, MRI 原理、脉冲序列和成像参数等物理学知识相对薄弱, 在一定程度上限制了 MR 的临床应用和优势的发挥。本书从临床应用的角度对 MR 进行了深入的探索, 从基本的 T1、T2 和质子密度等概念入手, 结合具体病例阐述了 MR 的原理、成像序列、功能成像等临床应用基础, 并对成像过程中的各种伪影做出了较为详细的诠释, 对于广大基层单位的影像科医师和技师而言, 具有重要参考价值。

《杜克磁共振成像原理:病例解析》, 国际 16 开, 平装, 铜版纸印刷, 264 页, 定价 98 元。

邮购地址: 天津市南开区白堤路 244 号科贸大厦 B 座 6 楼

联系人: 姜晓婷 电话: 022-87892596

也可关注公众号“科翻图书出版”购买!

