

基于 MRI 的影像组学在阿尔茨海默病中的研究进展

王笑男^{1,2}, 李春媚^{1,2}, 陈敏^{1,2*}

1.北京医院放射科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730; 2.中国医学科学院北京协和医学院研究生院, 北京 100730; *通信作者 陈敏 [✉cjr.chenmin@vip.163.com](mailto:cjr.chenmin@vip.163.com)

【基金项目】国家自然科学基金面上项目 (81771826)

【摘要】阿尔茨海默病 (AD) 是最常见的神经退行性疾病, 以记忆功能下降、认知功能减退为主要临床表现。AD 起病隐匿, 进行性发展, 确诊时多已发生不可逆的神经元坏死导致治疗效果欠佳。因此, 早期诊断对延缓疾病进展及改善预后至关重要。影像组学研究可以在 AD 出现结构损害之前对其进行早期诊断, 已广泛应用于多种疾病的诊断、分级与预后评价, 本文对其在 AD 早期诊断、预测评估及临床分级方面的研究进展进行综述。

【关键词】阿尔茨海默病; 认知障碍; 磁共振成像; 影像组学; 综述

【中图分类号】R445.2; R741 【DOI】10.3969/j.issn.1005-5185.2021.10.018

Research Progress of Radiomics Based on Magnetic Resonance Imaging in Alzheimer's Disease

WANG Xiaonan^{1,2}, LI Chunmei^{1,2}, CHEN Min^{1,2*}

1. Department of Radiology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Graduate School of Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; *Address Correspondence to: CHEN Min; E-mail: cjr.chenmin@vip.163.com

【Abstract】Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease with a steadily increasing morbidity rate, characterized by memory and cognitive impairment. The treatment efficacy of patients with AD is generally dismal because irreversible neuronal necrosis has often occurred at the time of diagnosis due to the features of insidious onset and progressive development. Therefore, early diagnosis is imperative to delay disease progression and improve prognosis. Recent studies have reported the significance of the radiomics in early diagnosis of AD before the occurrence of structural damage, radiomics can extract and analyze image features in high-throughput from medical images, which is widely applied to the diagnosis, classification and prognostic assessment of various diseases, this article mainly reviews the research progress of the radiomics analysis in the diagnosis, predictive assessment and classification of AD.

【Key words】Alzheimer's disease; Cognitive impairment; Magnetic resonance imaging; Radiomics; Review

Chinese Journal of Medical Imaging, 2021, 29 (10): 1042-1045

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是老年人最常见的痴呆类型, 通常起病隐匿, 进行性发展, 伴有记忆力减退、认知功能障碍及性格行为异常等多种临床症状^[1], 早期难以准确诊断及鉴别诊断, 容易延误治疗。AD 的主要病理学特征为脑内 β -淀粉样肽聚集形成神经斑, 神经纤维缠结及神经元变性或缺失^[2], 目前尚无有效治疗措施可以停止或逆转 AD 的进展, 因此寻找一种可以早期诊断 AD 的影像学方法, 对疾病的准确诊断、早期干预及预后预测尤为重要。影像组学通过高通量提取医学影像图像的灰度、形状、纹理及滤波等特征, 利用统计和机器学习的方法, 为临床疾病的准确诊断和早期治疗提供依据^[3]。近年来, 影像组学在神经退行性疾病, 尤其是在 AD 的研究中迅速发展, 本文对其基本原理、临床应用及前景进行综述。

1 基于 MRI 的影像组学概述

影像组学是从医学图像中提取大量特征, 进而进行定量描述及定量分析的研究方法, 其基本工作流程包括图像采集、图像分割、特征提取、特征选择、模型建立 5 个步骤^[4]。

1.1 图像采集与图像分割 图像采集是影像组学的基础, 用于 AD 的图像可以来自地方医疗机构^[5]和 (或) 公开数据库^[6-9]。目前最常用的序列是高分辨率 T1WI 图像。为了消除不同采集机型及不同扫描参数对图像的影响, 可对 MR 影像进行预处理, 包括图像配准、直方图均衡化、三线差值重采样等方法^[10], 目前, 这些预处理方法的选择标准及适用条件尚无统一论。

图像分割是将图像分割成特定脑区或提取感兴趣区 (ROI) 的过程, 可采用手动分割、半自动分割和自动分割的方式^[11-13]。手动分割准确性高, 且对不规则ROI勾画精细, 是目前最常用的“金标准”分割方法, 但是受观察者经验及主观因素影响, 可重复性差、耗时长、效率较低。半自动分割可替代部分人力工作, 但需人工校正。自动分割排除人为因素, 效率及可重复性大幅提高, 但受技术限制, 尚无统一的方案和标准。

1.2 特征提取与特征选择 特征提取是影像组学的关键步骤, 目前常用的软件包括MaZda^[14]、Matlab^[15]、FSL^[16]、A.KI^[5]。影像组学特征包括灰度、形状、纹理等。灰度特征又称一阶特征, 从灰度直方图中提取, 可以获得最大(小)值、范围、均值、四分位间距、能量、熵、一致性等统计量。形状特征可以定量描述图像中目标的几何属性(长短、直径、表面积、体积、球形度等)、统计属性(不变距等)及拓扑属性(孔、连通等)。纹理特征^[17]包括灰度共生矩阵、灰度相关矩阵、灰度游程矩阵、灰度区域大小矩阵、局部灰度差分矩阵等。

特征选择又称特征降维, 是影像组学模型泛化性的决定因素。特征选择方法包括过滤法、封装法、嵌入法。过滤法不依赖机器学习, 不考虑特征的相关性, 计算方法简单、速度快, 适合高维数据, 包括卡方检验、相关系数、最小冗余最大相关等。封装法根据目标函数, 选择或排除特征, 计算量较大, 实际应用较少。嵌入法是实际应用中最为常见的方法, 可以在计算过程中搜索最佳特征子集, 包括决策树、随机森林、最小绝对收敛和选择算法等。

1.3 模型建立与分析 模型建立是影像组学的最终目标。建模方法有Logistic回归模型、支持向量机 (support vector machine, SVM)、随机森林 (random forest, RF)、卷积神经网络 (convolutional neural networks, CNN) 等。

1.3.1 Logistic回归模型 Logistic回归模型是最有用的监督分类模型, 因其分类方法简单, 分类结果合理, 在临床应用中很受欢迎。

1.3.2 SVM SVM是一种二分类模型, 目的是寻找一个超平面将数据分为两类(有应答及无应答), 既可以用于线性可分样本, 又可以通过核技巧转化用于非线性可分样本, 适用范围较广, 在影像组学研究中应用广泛^[18]。

1.3.3 RF RF是一个分类决策树概念, 由根节点、中间节点和叶节点组成, 可以模拟人类的推理过程, 其优点是计算复杂程度不高, 对中间值缺失不敏感; 缺点是容易造成过度拟合。

1.3.4 CNN CNN是一种前馈神经网络, 可以不进行图像预处理及特征提取, 直接学习对原始图像进行操作, 是经典的机器学习方法之一。

2 基于MRI的影像组学在AD中的临床应用

AD进展是一个连续的过程, 从临床前阶段到轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI), 进而发展为AD, 会持续数年, 尤其MCI阶段, 尚不满足痴呆诊断标准但已经出现一定程度的认知损害, 而大脑萎缩不明显, 确诊需要依靠脑组织活检^[2], 很难在临床上开展。因此, 寻找正常衰老的健康人、MCI及AD患者的影像学差异, 尤其确立MCI阶段的影像诊断标志物, 建立病程转归的预测模型, 并与患者认知障碍程度建立联系尤为重要。

2.1 诊断 海马区是AD进展过程中较早累及的区域之一^[19-20]。Sørensen等^[21]基于T1WI图像提取海马区纹理, 通过SVM法区分正常衰老的健康对照者、MCI和AD患者, 结果显示健康对照者/MCI、健康对照者/AD的ROC曲线下面积 (AUC) 分别为0.724、0.912, 证实影像组学具有区分正常衰老的健康对照者与MCI及区分正常衰老的健康对照者与AD的能力。Feng等^[22]利用ANOVA软件进一步提取海马头和海马尾的111个有意义的影像特征, 将区分AD和健康对照组的AUC提高到0.93, 敏感度为84.21%, 特异度为88.89%。多项研究证实AD患者认知水平下降与胼胝体萎缩有关^[23-24], 范焯等^[25]分析78例AD患者及44名健康对照者的三维T1WI图像, 手动分割胼胝体并提取385个影像特征, 结果证实胼胝体的MR影像纹理特征可以区分AD与健康对照者, AUC为0.720, 敏感度为0.792, 特异度为0.500。与健康对照者相比, AD及MCI患者组学特征不仅在海马、胼胝体这些已证实与认知密切相关的区域存在差异, 多项扩展到全脑不同结构的研究也提示组学特征具有鉴别意义, 如基于自动分割的不同脑区^[25-26]、脑叶^[27-28]及灰质^[29], 而不同脑结构可靠的组学特征仍需要大量样本的验证。影像组学能够反映组织内部的异构性, 弥补单纯基于肉眼所见的体积、形状、信号变化的不足, 提高了AD的诊断准确性, 具有良好的临床应用前景。

2.2 预测 由MCI到确诊AD一般耗时3~6年, 预测

MCI何时会转化为AD对指导临床早期干预具有重要意义。Shu等^[7]分析203例稳定MCI及154例进展为AD患者的组学特征,用逻辑回归方法建立模型,预测MCI在48个月内进展为AD的准确度在训练集及测试集中分别为0.814和0.807,敏感度分别为0.822和0.745,特异度分别为0.671和0.738;研究者利用该模型预测12个月内MCI进展为AD的AUC为0.814,敏感度为0.726,特异度为0.798,表明影像组学模型可以预测由MCI进展为AD的高危人群。Spasov等^[30]基于影像组学、人口学特征、载脂蛋白E基因等建立多参数深度学习模型,区分3年内稳定MCI及发展为AD的MCI,准确度为86%,为预测MCI进展为AD提供了一种计算机辅助方法。Tang等^[6]纳入来自阿尔茨海默病神经影像学倡议数据库(Alzheimer's disease neuroimaging initiative, ADNI)的162例MCI(包括5年内转化为AD 68例,稳定MCI 94例),结果发现基于影像组学-临床-实验室预测模型较单纯临床-实验室预测模型的训练组诊断效能增长约5%,表明影像组学在预测MCI转换为AD方面存在潜在的应用价值。

2.3 基于MRI的影像组学与认知障碍的关系 简易智力状况评分(mini-mental status examination score, MMSE)是国内外广泛应用的首选的AD筛查量表,能全面、准确、迅速地反映受试者的智力状态,是AD患者认知功能缺损程度分级的标准之一。Feng等^[22]分析116例单中心数据,从双侧海马区共提取111个有意义的组学特征,其中98个与MMSE评分相关。此外,影像组学特征还与多种智力损伤评分相关,如海马纹理特征与基于Addenbrooke改良认知评估量表的认知功能评分呈负相关($r=-0.25$, $P<0.001$)^[21],结合快速问答评分较单纯灰度直方图将区分AD与健康对照者的准确率由84.07%提高到97.01%^[29]。由此可见,影像组学可以作为临床认知障碍损伤程度的评价指标。

3 基于MRI的影像组学的局限性

基于MRI的影像组学在AD中的研究多为回顾性分析,不同的扫描设备、不同MR参数及不同医学中心扫描方式会有所差异,如何获取标准医学影像数据是目前研究中亟待解决的问题^[31]。影像组学模型建立方法多种多样,图像预处理方法选择和执行顺序尚无统一的标准,是影响影像组学模型泛化性的原因之一。手工提取感兴趣区的可靠性及可重复性不能保证,也限制了影像组学在临床上的推广。因此,更规范、更科学、更稳定的影像组学方法,是

未来需要突破的方向。

4 小结与展望

影像组学可以对MR图像信息进行深度挖掘,将影像诊断方法从传统肉眼的定性诊断向定量诊断转变,并与疾病诊断、转归预测及临床严重程度相关联,在影像数据高通量提取与疾病诊疗中显示出巨大的潜力。影像组学在AD中的应用处于探索阶段,基于机器学习或深度学习的影像组学是未来发展的方向,可能成为临床AD诊疗的可靠方法,为临床诊治提供更精确的指导。随着医疗大数据时代的到来及人工智能的发展,影像组学的应用具有更广阔的前景,期待在不久的将来,基于大样本的影像组学成为AD的可靠诊断工具。

参考文献

- [1] Hodson R. Alzheimer's disease[J]. Nature, 2018, 559(7715): S1. DOI: 10.1038/d41586-018-05717-6.
- [2] Ding Y, Zhao K, Che T, et al. Quantitative radiomic features as new biomarkers for Alzheimer's disease: an amyloid PET study[J]. Cereb Cortex, 2021, 31(8): 3950-3961. DOI: 10.1093/cercor/bhab061.
- [3] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(4): 441-446. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.11.036.
- [4] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. Radiology, 2016, 278(2): 563-577. DOI: 10.1148/radiol.2015151169.
- [5] Feng Q, Chen Y, Liao Z, et al. Corpus callosum radiomics-based classification model in Alzheimer's disease: a case-control study[J]. Front Neurol, 2018, 9: 618. DOI: 10.3389/fneur.2018.00618.
- [6] Tang L, Wu X, Liu H, et al. Individualized prediction of early Alzheimer's disease based on magnetic resonance imaging radiomics, clinical, and laboratory examinations: a 60-month follow-up study[J]. J Magn Reson Imaging, 2021. DOI: 10.1002/jmri.27689.
- [7] Shu ZY, Mao DW, Xu YY, et al. Prediction of the progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease using a radiomics-integrated model[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2021, 14: 17562864211029551. DOI: 10.1177/17562864211029551.
- [8] Jha D, Kim JI, Kwon GR. Diagnosis of Alzheimer's disease using dual-tree complex wavelet transform, PCA, and feed-forward neural network[J]. J Healthc Eng, 2017, 2017: 9060124. DOI: 10.1155/2017/9060124.

- [9] Sorensen L, Igel C, Pai A, et al. Differential diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using structural MRI cortical thickness, hippocampal shape, hippocampal texture, and volumetry[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 13: 470-482. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.11.025.
- [10] Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, et al. Introduction to radiomics[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(4): 488-495. DOI: 10.2967/jnumed.118.222893.
- [11] 李宁, Sharon Qi, 冯玲玲, 等. 基于深度学习的放射影像组学特征预测局部晚期直肠癌新辅助化疗反应研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2020, 29(6): 441-445. DOI: 10.3760/cma.j.cn113030-20191112-00472.
- [12] 潘洁琳, 姜云萍, 占颖莺, 等. 基于MRI平扫的影像组学模型鉴别软骨肉瘤与内生软骨瘤[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(4): 483-490. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.04.06.
- [13] 田士峰, 刘爱连, 郭妍, 等. 基于MK图像的影像组学方法鉴别不同风险病理类型子宫内膜癌的价值[J]. *中国医学影像学杂志*, 2020, 28(9): 688-691, 695. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2020.09.012.
- [14] Marino MA, Pinker K, Leithner D, et al. Contrast-enhanced mammography and radiomics analysis for noninvasive breast cancer characterization: initial results[J]. *Mol Imaging Biol*, 2020, 22(3): 780-787. DOI: 10.1007/s11307-019-01423-5.
- [15] Zhuo EH, Zhang WJ, Li HJ, et al. Radiomics on multi-modalities MR sequences can subtype patients with non-metastatic nasopharyngeal carcinoma (NPC) into distinct survival subgroups[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(10): 5590-5599. DOI: 10.1007/s00330-019-06075-1.
- [16] Nemmi F, Saint-Aubert L, Adel D, et al. Insight on AV-45 binding in white and grey matter from histogram analysis: a study on early Alzheimer's disease patients and healthy subjects[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(7): 1408-1418. DOI: 10.1007/s00259-014-2728-4.
- [17] 贺江琳, 王远军. 阿尔茨海默病影像组学关键方法研究进展[J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35(10): 1569-1573. DOI: 10.13929/j.1003-3289.201905137.
- [18] 王芳, 夏雨薇, 柴象飞, 等. 影像组学分析流程及临床应用的研究进展[J]. *中华解剖与临床杂志*, 2021, 26(2): 236-241. DOI: 10.3760/cma.j.cn101202-20200701-00200.
- [19] Mo J, Liu Z, Sun K, et al. Automated detection of hippocampal sclerosis using clinically empirical and radiomics features[J]. *Epilepsia*, 2019, 60(12): 2519-2529. DOI: 10.1111/epi.16392.
- [20] Feng Q, Song Q, Wang M, et al. Hippocampus radiomic biomarkers for the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment: a machine learning method[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 323. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00323.
- [21] Sorensen L, Igel C, Liv Hansen N, et al. Early detection of Alzheimer's disease using MRI hippocampal texture[J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37(3): 1148-1161. DOI: 10.1002/hbm.23091.
- [22] Feng F, Wang P, Zhao K, et al. Radiomic features of hippocampal subregions in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 290. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00290.
- [23] Zhu M, Wang X, Gao W, et al. Corpus callosum atrophy and cognitive decline in early Alzheimer's disease: longitudinal MRI study[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2014, 37(3-4): 214-222. DOI: 10.1159/000350410.
- [24] de Oliveira MS, Balthazar ML, D'Abreu A, et al. MR imaging texture analysis of the corpus callosum and thalamus in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease[J]. *Am J Neuroradiol*, 2011, 32(1): 60-66. DOI: 10.3174/ajnr.A2232.
- [25] 范焯, 李彩. 基于机器学习的阿尔茨海默病病程分类[J]. *中国医学影像学杂志*, 2019, 27(10): 792-795, 800. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2019.10.019.
- [26] Ruiz E, Ramírez J, Górriz JM, et al. Alzheimer's disease computer-aided diagnosis: histogram-based analysis of regional MRI volumes for feature selection and classification[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 65(3): 819-842. DOI: 10.3233/JAD-170514.
- [27] Oh K, Chung YC, Kim KW, et al. Classification and visualization of Alzheimer's disease using volumetric convolutional neural network and transfer learning[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 18150. DOI: 10.1038/s41598-019-54548-6.
- [28] Liu Y, Li Z, Ge Q, et al. Deep feature selection and causal analysis of Alzheimer's disease[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1198. DOI: 10.3389/fnins.2019.01198.
- [29] Beheshti I, Maikusa N, Matsuda H, et al. Histogram-based feature extraction from individual gray matter similarity-matrix for Alzheimer's disease classification[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55(4): 1571-1582. DOI: 10.3233/JAD-160850.
- [30] Spasov S, Passamonti L, Duggento A, et al. A parameter-efficient deep learning approach to predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage*, 2019, 189: 276-287. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.01.031.
- [31] Capobianco E, Dominiotto M. From medical imaging to radiomics: role of data science for advancing precision health[J]. *J Pers Med*, 2020, 10(1): 15. DOI: 10.3390/jpm10010015.

【收稿日期】2021-07-25 【修回日期】2021-08-26

(本文编辑 张春辉)