

基于机器学习的神经精神疾病辅助诊断研究进展

雷炳业^{1,2}, 潘嘉瑜², 吴逢春^{2,3}, 陆小兵^{2,3}, 宁玉萍^{2,3}, 陈军^{4,5}, 吴凯^{1,2,3,4,5}

1. 华南理工大学材料科学与工程学院生物医学工程系, 广东 广州 510006; 2. 广东省精神疾病转化医学工程技术研究中心, 广东 广州 510370; 3. 广州医科大学附属脑科医院(广州市惠爱医院), 广东 广州 510370; 4. 广东省老年痴呆诊断与康复工程技术研究中心, 广东 广州 510500; 5. 国家医疗保健器具工程技术研究中心, 广东 广州 510500

【摘要】神经影像技术被广泛应用于研究大脑结构和功能异常与神经精神疾病之间的相关性。与传统的统计学分析方法不同,机器学习模型能对神经影像学数据进行个体化预测,发掘潜在的生物学标记物。神经精神疾病辅助诊断包含数据预处理和机器学习算法。数据预处理是一种人为的特征工程,为机器学习算法提供量化特征;机器学习算法包含特征降维、模型训练和模型评估。鲁棒的机器学习算法可以实现对不同数据集的准确预测,并提供对预测结果贡献大的特征,作为潜在的生物学标记物。本文综述了近年来基于机器学习的神经精神疾病辅助诊断研究进展,从数据预处理、机器学习算法和生物学标记物3个角度进行介绍,并展望未来的研究方向。

【关键词】神经精神疾病;神经影像;机器学习;辅助诊断

【中图分类号】R318;R749.3;TP181

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2020)02-0257-08

Advances in auxiliary diagnosis of neuropsychiatric diseases based on machine learning

LEI Bingye^{1,2}, PAN Jiayu², WU Fengchun^{2,3}, LU Xiaobing^{2,3}, NING Yuping^{2,3}, CHEN Jun^{4,5}, WU Kai^{1,2,3,4,5}

1. Department of Biomedical Engineering, School of Material Science and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China; 2. Guangdong Engineering Technology Research Center for Translational Medicine of Mental Disorders, Guangzhou 510370, China; 3. the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University (Guangzhou Huiai Hospital), Guangzhou 510370, China; 4. Guangdong Engineering Technology Research Center for Diagnosis and Rehabilitation of Dementia, Guangzhou 510500, China; 5. National Engineering Technology Research Center for Healthcare Devices, Guangzhou 510500, China

Abstract: Neuroimaging techniques are widely used to study the correlations between brain structural/functional abnormalities and neuropsychiatric diseases. Different from traditional statistical analysis methods, machine learning model can realize individualized prediction from neuroimaging data and exploit potential biomarkers. The auxiliary diagnosis of neuropsychiatric diseases includes data preprocessing and machine learning algorithms. Data preprocessing is a kind of artificial feature engineering, providing quantitative features for machine learning algorithms; and machine learning algorithms include feature dimensionality reduction, model training and model evaluation. Robust machine learning algorithms can accomplish accurate predictions for different datasets and provide features that contribute significantly to the prediction as potential biomarkers. Herein the recent advances in auxiliary diagnosis of neuropsychiatric diseases based on machine learning are summarized, including data preprocessing, machine learning algorithms and biomarkers found in previous studies. Finally, the research direction in the future is discussed.

Keywords: neuropsychiatric disease; neuroimaging; machine learning; auxiliary diagnosis

【收稿日期】2019-10-10

【基金项目】国家自然科学基金(31771074);广东省前沿与关键技术创新专项资金(2016B010108003);广东省公益研究与能力建设专项资金(2016A020216004);广东省协同创新与平台环境建设专项资金(2017A040405059);广州市产学研协同创新重大专项(201604020170, 201704020168, 201704020113, 201807010064)

【作者简介】雷炳业,硕士研究生,研究方向:医学仪器与医学信息处理,E-mail: leibingye@outlook.com

【通信作者】吴凯,博士,副教授,研究方向:神经影像、医学人工智能,E-mail: kaiwu@scut.edu.cn

前言

神经影像技术是一种对大脑结构和功能进行成像的非侵入式技术^[1],能够提供大脑的结构形态与功能连接等信息。研究发现,神经精神疾病患者的大脑结构和功能均存在异常^[2],因此以磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)为代表的神经影像技术被广泛应用于神经精神疾病的临床诊疗及科学研究。

通过分析神经影像数据,研究者可以找到与神经精神疾病相关的大脑区域及连接等,发掘潜在的生物学标记物,辅助医生对病灶进行判别,提高诊断准确率,降低误诊率,实现辅助诊断。以往的数据分析主要建立在群体水平上,如 Qiu 等^[3]使用 t 检验方法研究精神分裂症(Schizophrenia, SZ)患者探索性眼球活动和皮层灰质体积的相关性,但这样的相关性研究难以预测个体疾病。机器学习方法的出现改变了这一局面,将神经影像数据或者特征输入到机器学习分类器中进行训练就可以得到能对新数据进行预测的模型,而对预测结果具有较大贡献的特征则可作为潜在的生物学标记物。

基于机器学习的神经影像学数据分析包括数据预处理和机器学习算法,其中算法包含特征降维、模型选择和模型评估。数据预处理是从神经影像学数据中提取有利于模型训练的特征,在辅助诊断中有着举足轻重的地位。

1 神经影像学数据预处理

为了使机器学习模型能学习到数据的模式,通常需要大量的数据。如果数据集的样本量较小,单靠分类器自主训练,很难提取出良好的数据表达。特征工程是人工处理数据的过程,能最大限度地从原始数据中提取重要的特征,供算法和模型使用,进而达到更好的预测与分类效果,神经影像学数据的预处理也是一种特征工程。由于影像学数据具有高维度、小样本的特点,即使经过大量的训练,模型也难以获得良好的数据特征,甚至容易过拟合。因此要提高分类器在小样本数据集上的表现,就需要对数据进行人为的预处理。

目前,神经精神疾病辅助诊断的研究采用的主要成像技术包括结构磁共振(Structure MRI, sMRI)、静息态功能磁共振(Resting-state functional MRI, rs-fMRI)和弥散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)等影像技术。对于不同的影像技术提取的数据,采取的预处理方法和获取的影像学指标也不同(图1)。

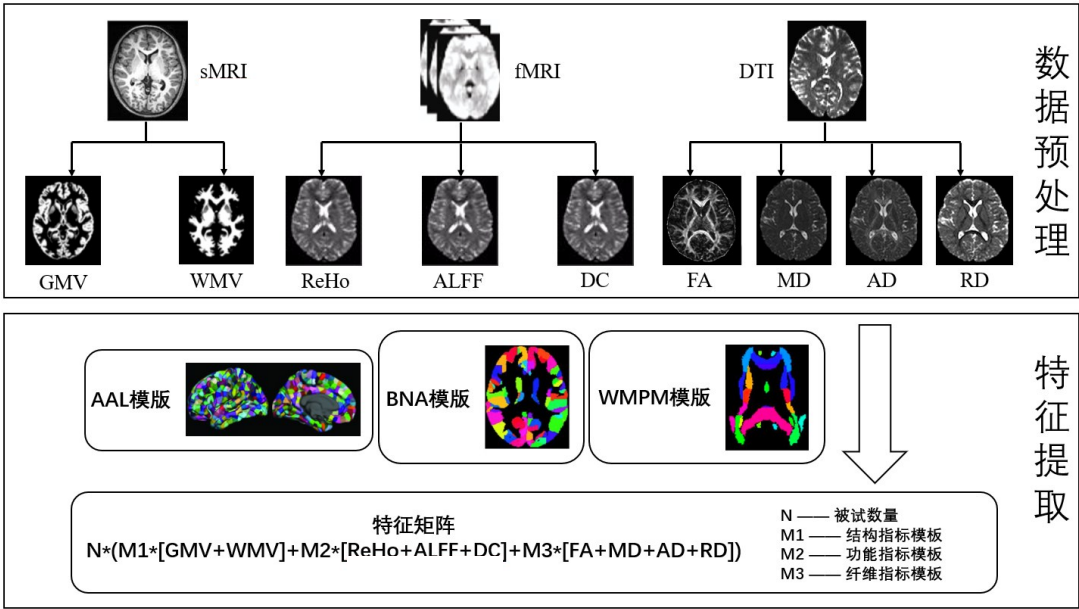


图1 数据预处理流程图

Fig.1 Data preprocessing flowchart

(1) sMRI: 使用影像学预处理软件,如 FreeSurfer,对数据进行配准、归一化、平滑、滤波和组织分割等。通过基于体素的形态学分析(Voxel-Based Morphology, VBM),可以提取灰质体积(Gray Matter Volume, GMV)、白质体积(White Matter Volume, WMV)和脑脊液等特征。Long 等^[4]使用 FreeSurfer 对 sMRI 数据进行预处理,提取全脑 GMV、WMV 等作为感兴趣区域,对阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)进行预测; Foland-Ross

等^[5]同样使用 FreeSurfer 对 sMRI 数据进行预处理,提取皮层厚度特征,对重度抑郁症(Major Depression Disorder, MDD)进行预测。

(2) rs-fMRI: Statistical Parametric Mapping Software (SPM) 是常用的功能磁共振影像(Functional MRI, fMRI)预处理软件,可对影像数据进行头动校正、扭曲校正、空间标准化和平滑等,提取功能连接等特征。Sato 等^[6]使用 SPM8 对 fMRI 数据进行预处理,通过感兴趣区域分析提取前颞叶罪

恶感相关功能失连接特征预测MDD; Abós等^[7]使用SPM进行脑组织提取、时间序列提取和功能网络计算,通过脑连接组学分析,将大脑FC矩阵分为210个皮层区域和36个皮层下GMV区域,分析和帕金森病(Parkinson's Disease, PD)相关的区域。

(3)DTI: FMRIB Software Library (FSL)是一个包含图像分析和统计工具的软件库,主要用于功能、结构和弥散MRI脑图像数据的分析,可以提取DTI图像的各向异性分数、平均弥散度、径向弥散度和轴向弥散度。Schnyer等^[8]使用白质各向异性分数作为输入特征,使用支持向量机区分PD患者和正常人。

传统的基于机器学习的神经精神疾病预测研究都直接使用影像数据中的体素作为输入特征,这导致特征维度过大,并且忽略了不同大脑区域中体素之间的相关性,如Gould等^[9]仅仅获得了最高72%的分类准确率。随着以基于SPM的DPABI、基于FSL的PANDA等为代表的多种影像学数据分析工具包的发展,多模态影像学数据处理也炙手可热,大量研究采用DTI结合sMRI/fMRI的方式对多模态影像学特征进行融合。Meng等^[10]从3种模态(sMRI、fMRI和DTI)中提取影像学数据,分别使用SPM8、FSL进行预处理,得到GMV、FC和各向异性分数这3种模态的特征,预测被试者认知评分,对SZ进行辅助诊

断; Patel等^[11]同样使用这3种模态的特征,分析全脑萎缩和高强度负荷的白质,预测MDD; Wu等^[12]使用sMRI与fMRI特征,分析区域GMV、区域一致性、度中心度和低频振荡振幅,区分SZ患者与正常人。因此,相对于单模态,多模态影像学数据处理可以更加全面地提取出描述大脑结构功能改变的特征,提高疾病预测的准确度。通过以上方法获取量化的影像学指标后,去除其中的空间信息就可以得到一个特征向量。将所有被试者的特征向量拼接成矩阵后,就可以输入到机器学习分类器中。

2 机器学习算法与辅助诊断

将经过预处理的影像学数据作为训练集输入,使用机器学习算法进行特征选择、模型训练和模型评估,从中泛化出规则或模式,得到影像学标记,用于新数据的分类和预测,实现神经精神疾病的辅助诊断,方法学流程见图2。尽管如此,即使对神经影像学数据进行预处理,相对于几十到几百的样本量,其特征维度依然达到了几千甚至几万,远高于样本量。因此,针对神经影像学数据的特点,需要应用特征选择方法进行降维,在保证较高预测准确度的同时,减少模型拟合计算所需的存储空间和时间,防止模型过拟合。

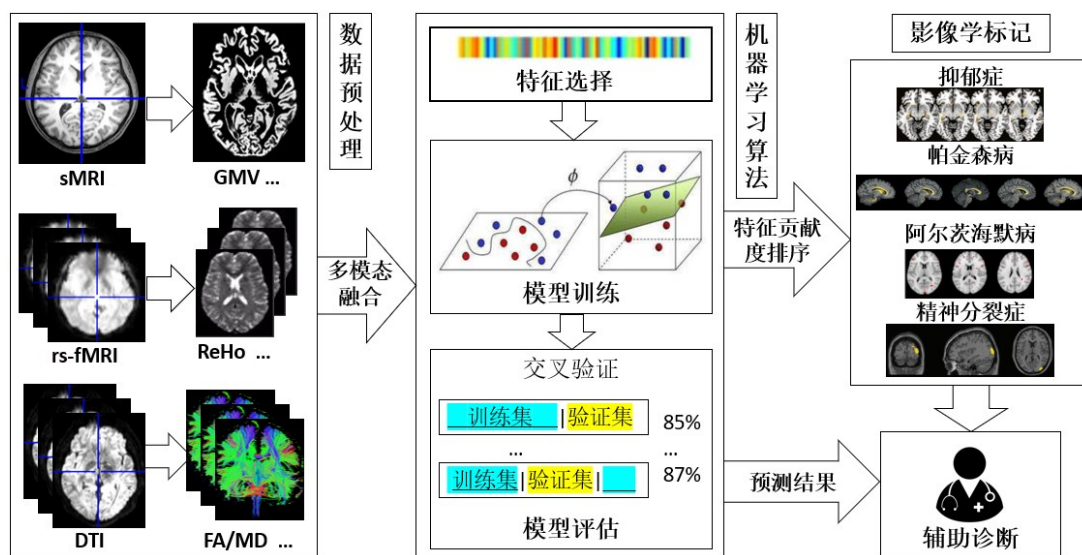


图2 方法学流程图

Fig.2 Methodology flowchart

2.1 特征降维

特征降维的主要原理是根据特征权重,删去冗余和无关的特征,以达到降维的目的。除此之外,还可以通过将高维空间的样本映射到低维空间来进一步降维。特征选择的方法主要包括3种,分别为

Filter、Wrapper和Embedded。

(1)Filter的主要思想是:给每一维的特征赋予权重,该权重代表着该维特征的重要性,然后依据权重排序,选择排名靠前的特征。该类方法需要较少的计算资源,但忽略了特征之间的相关性。主要的

Filter式特征选择方法有卡方检验(如张思琪^[13]使用的卡方检验滤波)、向量空间映射(如Adeli等^[14]、Salvatore等^[15]使用的主成分分析)、Pearson相关系数(如Lei等^[16]使用的典型相关分析、Liu等^[17]使用的迭代典型相关分析)、类内类间距离(如Chi等^[18]、Salvatore等^[19]使用的F Score)和其他统计学分析方法(如Geng等^[20]、Yang等^[21]使用的双样本 t 检验中的 P 值)等。当使用 t 检验等组间差异分析方法为机器学习分类器选择特征时,由于 P 值的大小并不能直接说明特征与类别的相关程度,从而无法确定经过该方法进行特征选择后的分类器性能是否提升。因此,通过先进性统计学分析找出有显著组间差异的特征,再进行机器学习分类的方式可能会丢失关键特征,导致分类模型欠拟合^[22]。

(2)Wrapper的主要思想是:将子集的选择看作一个搜索寻优问题,迭代地生成不同的特征子集,对每个子集进行评价,再与其他子集的评价结果进行比较,从而找到最佳特征子集。该方法考虑了特征之间的相关性,但需要较多的计算资源。主要的Wrapper式特征选择方法有递归特征消除算法(如张越等^[23]、杨勇哲等^[24]、Lu等^[25]使用的基于递归特征消除的支持向量机)。Gabere等^[26]所使用的最小冗余最大相关方法结合了Filter和Wrapper的思想。

(3)Embedded的主要思想是:在模型既定的情况下学习出对提高模型准确性最好的属性,将特征选择融合在模型训练的过程中。主要的Embedded式特征选择方法有LASSO回归^[27]和Ridge回归^[28]等。

2.2 模型训练

根据训练数据是否拥有标记信息,学习任务可大致分为监督学习和非监督学习。

神经精神疾病辅助诊断中涉及的监督学习分类算法主要用于具体疾病的分类预测或量表评分的回归预测。大量研究显示,支持向量机在疾病预测的应用中性能最好,如Rondina等^[29]将被试者GMV和WMV作为特征输入到支持向量机中,以区分正常人和AD患者;程波等^[30]将包含MRI、PET和脑脊液的多模态数据输入支持向量机中,以区分正常人和AD患者。除此之外,其他分类模型如线性判别分析(Linear Discriminative Analysis, LDA)、决策树、Logistic回归和 K 近邻算法同样被应用于神经精神疾病预测,如Takayanagi等^[31]使用脑区GMV和皮层厚度作为LDA的输入,对首发SZ患者和正常人进行分类;Adeli等^[32]同样使用LDA区分PD患者和正常人;Patel等^[11]使用交替决策树对MDD进行辅助诊断;Geng等^[20]使用Logistic回归和 K 近邻算法区分MDD

患者和正常人。除监督学习算法外,非监督学习分类算法同样可应用于神经影像学数据分析。如Lei等^[16]使用 K 均值聚类算法将影像学数据分为 k 类视觉词,将其编码为特征向量。

由于神经影像学数据具有较高的复杂度和多样性,单一的机器学习方法往往不能达到理想的分类效果。为了提高分类能力和预测准确度,集成学习方法诸如Boosting、Bagging也同样应用于神经精神疾病的影像学分析中。Bagging模型使用训练样本的不同子集来建立多个模型;而Boosting模型则为多个模型的序列,如Liem等^[33]引入两层预测模型,分别为线性支持向量回归和随机森林,对大脑年龄进行回归预测,并基于预测结果与被试者真实年龄的差异,研究认知功能障碍与该差异的相关性;Sivapriya等^[34]则采用集成学习显著提高了AD的预测准确率。

深度学习也是机器学习方法的一个重要分支,其通过基于多层神经网络的计算来进行学习^[35]。与传统机器学习方法不同的是,深度学习是一种数据驱动的方法,它不需要繁杂的特征工程。模型通过学习,可自动提取出样本数据中包含的深层次特征,避免特征选择的主观性。Suk等^[36]利用卷积神经网络提取来自脑影像学指标中的高权重特征,用于对AD的预测。该研究同样提出了深度学习在神经影像学数据分析中的局限。由于神经影像学数据的维度极高,直接用全脑影像学数据训练卷积神经网络意味着需要调整大量的网络参数,这需要耗费巨大的计算机资源。同时,较小的样本量也很容易导致模型过拟合。虽然受困于过高的计算成本和较差的特征可读性,但随着计算机硬件水平的迅速提高,可通过集成学习和数据共享等方式克服高维度、小样本问题,深度学习将在神经影像学分析领域展现出它与生俱来的优越性(更简单的数据预处理和特征选择),深度学习方法也将会适用于更多的神经精神疾病辅助诊断研究。

2.3 模型评估

机器学习分类器应尽可能从训练集中泛化出适用于所有潜在样本的模式,这样才能在新样本上做出正确的判别,降低泛化误差。然而,当分类器过于注重训练样本的自身特点时,往往会把它当作所有潜在样本都具有的一般性质,导致模型过拟合。为此,通过验证集测试可以对分类器的泛化误差进行评估,如Takayanagi等^[31]采用独立验证集对SZ预测模型进行评估。但是,神经影像学数据的样本量通常较小,留出单独验证集的代价过高。因此,采用以 k 折交叉验证为代表的交叉验证方法评估模型泛化

能力的方式更符合实际。

Moradi等^[37]、Guo等^[38]都采用10折交叉验证方法,评估基于支持向量机的AD预测模型的泛化性能。此外,更多的研究采用的是交叉验证法中的一个特例:留一验证法(Leave-One-Out Cross Validation, LOOCV)。Rana等^[39]采用LOOCV对PD预测模型进行评估;Sacchet等^[40]则使用LOOCV评估MDD预测模型。

交叉验证的应用使研究者得以比较不同分类器的性能,从而选择适合自身研究场景的分类器。为了更好地了解分类器的性能,除了在结果中展示总体准确率,还应当展示查全率与查准率,这样才能避免在各类数据不均衡的研究中出现总体准确率高于实际水平的情况。除此以外,各研究在比较分类器性能时,若缺少参数寻优,一些分类器的效果会大打折扣,模型比较失去公平性。

嵌套交叉验证是一种能同时进行参数寻优和模型选择的方法。它的外部循环用于训练优化参数,而内部循环则进行参数寻优和模型选择。Hilbert等^[41]使用嵌套交叉验证法对不同参数的支持向量机进行评估和选择。除此之外,可用的模型选择或寻优方法还有Abraham等^[42]采用的网格搜索等。

3 神经精神疾病生物学标记物

机器学习分类器不仅可以给出新数据的预测结果,还能提供对预测结果有较大贡献的特征。这些特征能够为医生提供神经精神疾病的潜在生物学标记物。

3.1 AD

AD是一种神经退行性疾病,主要临床表现为记忆障碍,同时伴有人格改变及思维语言障碍等神经精神症状^[43]。随着多模态神经影像技术和机器学习算法的发展,研究者得以从多个层面考察AD患者的大脑结构与功能异常,并将其用于早期辅助诊断的生物学标记物研究。

由于AD患者大脑结构存在明显异常,因此大量研究应用sMRI技术和VBM提取GMV和WMV作为机器学习分类器的输入特征。Salvatore等^[19]应用sMRI,使用VBM提取GMV/WMV作为支持向量机的输入,发现颞叶皮质和海马体中GMV和WMV的异常对区分AD患者和正常人的贡献最大,并最终获得了76%的准确率,同时对AD早期症状轻度认知障碍和正常人的分类准确率则达到72%;Moradi等^[37]使用同样方法发现海马体、颞叶、额叶、小脑区域、杏仁核、岛叶和海马旁回等GMV异常是区分AD患者

和正常人的重要特征,支持向量机分类的曲线下面积高达0.9020;Plant等^[44]同样采用sMRI技术提取大脑皮质和皮质下特征,发现额叶前部皮层,尤其是额下回和中回、海马区和邻近的基底节区,以及顶叶内更多的后脑区域的异常可作为判别特征,分类准确率高达92%;Long等^[4]提取全脑和颞叶的GMV,发现基底神经节和丘脑的形态变化是AD的显著特征。

另外,多模态磁共振影像技术也作为研究手段之一,并能获得较高的分类准确率。Rondina等^[29]使用多模态特征,发现来自PET特征中,后扣带回约占该模态总特征权重的30%、梭状回和楔状回约各占15%;来自SPECT的是后扣带回约占25%、梭状回和角回约各占20%;而来自T1-MRI的颞下回和尾状核均占20%左右,最终支持向量机分类准确率高达92.50%。

3.2 SZ

SZ是以感知觉、情感、思维、行为等多方面障碍为特征的一种重性精神疾病^[45]。神经分裂症通常伴随神经系统损伤,应用影像技术和机器学习方法研究大脑结构与功能改变可发现用于诊断SZ的生物学标记物。

Chu等^[46]通过VBM提取GMV/WMV作为支持向量机的输入,区分SZ患者与正常人的分类准确率高达91.575%,并发现SZ患者和正常人大脑中额中回、中央前回、隐回、中央后回、额上回、额中回、扣带回、颞上回存在差异;Takayanagi等^[31]则使用LDA,发现SZ患者颞叶、边缘和枕叶区域GMV显著减少,且分类器的准确率高于80%;Lu等^[25]通过感兴趣区域分析,结合基于递归特征消除的支持向量机,获得了88.40%的分类准确率,并得到患者情绪、记忆和视觉区域存在显著灰质和白质异常的结论;Cabral等^[47]发现患者的双侧额、颞、角、缘上、岛叶、前扣带回、海马旁、中枢后皮质和双侧皮质下结构(纹状体和丘脑)GMV减少,小脑、顶叶和枕脑区域GMV增加;Meng等^[10]还通过回归分析发现fALFF越小,GM越大,被试的认知评分越高。

由于SZ受遗传因素作用的同时受神经发育危险因素和外界环境不良刺激的影响,并且具体病因和发病机制非常多样,因此通过影像学分析得到的显著判别特征缺乏一致性。尽管如此,SZ患者普遍存在脑区功能连接的减弱和脑功能网络拓扑结构的改变,这为进一步阐明精神分类症的病理机制和早期诊断提供了参考。

3.3 抑郁症

抑郁症是常见的精神性疾病,临床表现为持续

性情绪低落和思维迟缓,甚至出现木僵状态^[48]。影像技术和机器学习方法为揭示抑郁症的神经病理和生物学标记物提供了强有力的手段。

Foland-Ross等^[5]分析大脑皮层厚度特征,使用支持向量机分类,发现位于右侧内侧眶额部、右侧前中央区、左侧前扣带和双侧岛叶皮质的特征对分类贡献最大,最终分类准确率达到70%;Hilbert等^[41]则发现患者额上回、额中回、额下回的灰质异常,使用同样的机器学习方法达到了90.10%的分类准确率;Schnyer等^[8]通过脑图谱分析白质各向异性分数,发现患者海马体和扣带回的各向异性分数更大;Chi等^[18]也使用支持向量机作为分类器,研究表明双侧小脑后叶和右舌回可作为判别特征,准确率为78.3%;Sato等^[6]使用罪恶感相关功能失连接判别分析,发现患者在颞叶前部和额皮质下区域之间表现出功能失连接,分类准确率为74%;Patel等^[11]发现基于全脑容量的成像指标(例如全脑萎缩)是最佳的生物学标记物,将其输入到交替决策树中可获得87.27%的分类准确率。

综上所述,扣带回灰质体积的异常是多数研究发现的抑郁症患者共同特征之一,此外抑郁症患者还普遍存在前额区的体积改变。但不同研究依旧存在着很大的差异,机器学习算法的不同和小样本多特征的数据特性可能是其中的原因。同时多模态影像分析和人脑连接组学的分析方法也能帮助研究者进一步深入抑郁症神经病理机制的探索。

3.4 PD

PD是一种运动障碍疾病,表现为静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态异常等^[49]。通过使用影像技术和机器学习方法,可以发掘患者大脑结构与功能的病理特征。

Peng等^[50]通过VBM提取GMV、WMV以及脑脊液,进行支持向量机分类,发现患者的深层次相关性特征对分类结果贡献较大,包括左右额叶、额下回和辅助运动区等,分类准确率为85.78%;Adeli等^[14]采用LDA分类模型发现患者的右脑岛、左扣带回中部和右扣带回中部的灰质较正常人存在异常,且获得了较好的分类准确性;Adeli等^[32]还发现使用联合核的特征选择和分类架构进行PD预测,发现患者的右脑岛、左扣带回中部和右扣带回中部的灰质存在异常,准确率高达97.5%;Abós等^[7]运用脑连接组学图谱分析得到功能连接特性,使用支持向量机分类,发现最一致选择的边缘连接性水平与患者的记忆和执行功能表现相关,平均分类准确率为82.6%;Liu等^[17]对灰质白质及脑脊液特征进行LDA,发现从楔前叶、

丘脑、海马、颞极、中枢后回、额中回和内侧额回等区域提取的GMV和WMV特征与PD病理密切相关,并具有较高的分类准确率。

可以发现,PD患者存在大脑多区域功能障碍,包括了运动区、额顶叶网络、前额边缘系统网络等,并且多数研究都指出壳核后部功能异常与PD运动症状密切相关。过去几十年中,PD成像的研究焦点和热点是发展一种定量技术,可以测量疾病进展的标志物。上述多模态磁共振技术结合机器学习方法在检测PD病理学变化上凸显了很好的前景。

应用机器学习方法发掘潜在的生物学标记物,不仅可以帮助医生更加准确地了解神经精神疾病患者的大脑结构与功能差异,还能反过来将这些标记作为先验特征选择判据,对分类器的输入特征进行降维,进一步提高分类器的预测准确率,使基于该方法的神经精神疾病辅助诊断更加可靠。

4 结论与展望

虽然传统的神经影像学数据分析发现了患者的大脑结构功能异常,但并不能实现个体水平的预测,也难以找到客观的神经精神疾病生物学标记物。相比之下,机器学习方法不仅能实现个体水平的预测,还能发掘潜在的生物学标记物。尽管如此,由于神经影像学数据的高维度小样本等特性,机器学习方法还无法获得足够高的疾病预测准确率,因此难以将其应用于临床诊断。

神经影像技术为研究者提供了研究大脑结构与功能的分析手段,但获取数据的时间成本和价格都非常高昂,这是导致神经影像学数据高维度而小样本特点的原因之一。由于大多数研究者难以获得足够的数据来训练机器学习模型,他们得到的结果往往不尽如人意。医学影像数据库通过收集来自不同数据源的数据,采用统一标准储存这些数据,并将获取接口提供给研究人员。Islam等^[51]使用来自OASIS数据库的影像学数据对AD进行分析和预测;Suk等^[36]则从ADNI数据库获取影像学数据用于训练集成学习模型并预测大脑疾病。这些数据库通过共享医学影像数据,大大增加了机器学习分类器的训练样本量,显著提高了分类和预测性能。

虽然数据共享能够解决神经影像学数据的样本量过小问题,但海量的训练数据也需要占用更多的计算资源,因此更加可行的途径是共享算法。一个鲁棒的算法模型包含完整的特征选择、分类、预测和推理功能,在不同来源的数据集上的性能与单个数据集上的相近。Liem等^[33]使用来自LIFE的数据集

训练分类器,将其应用在来自NKI的数据集上,评估分类器的泛化性能(鲁棒性)。Gazula等^[52]使用分散VBM和动态功能网络连接算法分析不同来源的sMRI与fMRI数据,获取的结果与在合并数据集上的基本相同。通过共享影像学数据分析算法,可以减轻过大数据集给研究人员带来的计算负担,同时在不同数据集上进行训练还可以提高机器学习分类器的泛化性能。

结合神经影像大数据、神经影像学分析和鲁棒的机器学习算法,神经精神疾病辅助诊断软件可以减轻影像医生的负担,准确地预测疾病,并为研究者提供该类疾病的生物学标记物,推动精准医疗和智慧医疗的发展。

【参考文献】

- [1] 毕胜. 功能神经影像学技术在神经康复中的应用[J]. 中国康复医学杂志, 2004, 19(4): 76-78.
BI S. Application of functional neuroimaging technology in neurorehabilitation[J]. China Journal of Rehabilitation Medicine, 2004, 19(4): 76-78.
- [2] 殷彬. 情感性障碍神经影像学研究进展[J]. 国外医学(精神病学分册), 1998, 25(1): 37-39.
YIN B. Progress in neuroimaging of affective disorders[J]. Foreign Medical Sciences (Section of Psychiatry), 1998, 25(1): 37-39.
- [3] QIU L L, YAN H, ZHU R S, et al. Correlations between exploratory eye movement, hallucination, and cortical gray matter volume in people with schizophrenia[J]. BMC Psychiatry, 2018, 18(1): 226.
- [4] LONG X J, CHEN L F, JIANG C X, et al. Prediction and classification of Alzheimer disease based on quantification of MRI deformation[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0173372.
- [5] FOLAND-ROSS L C, SACCHET M D, PRASAD G, et al. Cortical thickness predicts the first onset of major depression in adolescence[J]. Int J Dev Neurosci, 2015, 46: 125-131.
- [6] SATO J R, MOLL J, GREEN S, et al. Machine learning algorithm accurately detects fMRI signature of vulnerability to major depression[J]. Psychiatry Res Neuroimaging, 2015, 233(2): 289-291.
- [7] ABÓS A, BAGGIO H C, SEGURA B, et al. Discriminating cognitive status in Parkinson's disease through functional connectomics and machine learning[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 45347.
- [8] SCHNYER D M, CLASEN P C, GONZALEZ C, et al. Evaluating the diagnostic utility of applying a machine learning algorithm to diffusion tensor MRI measures in individuals with major depressive disorder[J]. Psychiatry Res Neuroimaging, 2017, 30: 1-9.
- [9] GOULD I C, SHEPHERD A M, LAURENS K R, et al. Multivariate neuroanatomical classification of cognitive subtypes in schizophrenia: a support vector machine learning approach[J]. Neuroimage Clin, 2014, 6: 229-236.
- [10] MENG X, JIANG R, LIN D, et al. Predicting individualized clinical measures by a generalized prediction framework and multimodal fusion of MRI data[J]. Neuroimage, 2017, 145(Pt B): 218-229.
- [11] PATEL M J, ANDREESCU C, PRICE J C, et al. Machine learning approaches for integrating clinical and imaging features in late-life depression classification and response prediction[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2015, 30(10): 1056-1067.
- [12] WU F, ZHANG Y, YANG Y, et al. Structural and functional brain abnormalities in drug-naïve, first-episode, and chronic patients with schizophrenia: a multimodal MRI study[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2018: 2889-2904.
- [13] 张思琪. 基于改进贝叶斯分类的Android恶意软件检测[J]. 无线电通信技术, 2014, 40(6): 73-76.
ZHANG S Q. Android malware detection technology based on improved Bayesian classification[J]. Radio Communications Technology, 2014, 40(6): 73-76.
- [14] ADELI E, WU G, SAGHAFI B, et al. Kernel-based joint feature selection and max-margin classification for early diagnosis of Parkinson's disease[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 41069.
- [15] SALVATORE C, CERASA A, CASTIGLIONI I, et al. Machine learning on brain MRI data for differential diagnosis of Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy[J]. J Neurosci Methods, 2014, 222: 230-237.
- [16] LEI B, CHEN S, NI D, et al. Discriminative learning for Alzheimer's disease diagnosis via canonical correlation analysis and multimodal fusion[J]. Front Aging Neurosci, 2016, 8: 77.
- [17] LIU L, WANG Q, ADELI E, et al. Exploring diagnosis and imaging biomarkers of Parkinson's disease via iterative canonical correlation analysis based feature selection[J]. Comput Med Imaging Graph, 2018, 67: 21-29.
- [18] CHI M, GUO S, NING Y, et al. Using support vector machine to identify imaging biomarkers of major depressive disorder and anxious depression[J]. Int Conf Bioinspired Comput Theor Appl, 2014, 472: 63-67.
- [19] SALVATORE C, CERASA A, BATTISTA P, et al. Magnetic resonance imaging biomarkers for the early diagnosis of Alzheimer's disease: a machine learning approach[J]. Front Neurosci, 2015, 9: 307.
- [20] GENG X, XU J, LIU B, et al. Multivariate classification of major depressive disorder using the effective connectivity and functional connectivity[J]. Front Neurosci, 2018, 12: 38.
- [21] YANG H, WANG C, JI G, et al. Aberrant interhemispheric functional connectivity in first-episode, drug-naïve major depressive disorder[J]. Brain Imaging Behav, 2018. DOI: 10.1007/s11682-018-9917-x.
- [22] ARBABSHIRANI M R, PLIS S, SUI J, et al. Single subject prediction of brain disorders in neuroimaging: promises and pitfalls[J]. Neuroimage, 2017, 145(Pt B): 137-165.
- [23] 张越, 杨勇哲, 吴逢春, 等. 基于多模态磁共振影像的精神分裂症患者多特征分类研究[J]. 中国医学物理学杂志, 2017, 34(1): 99-104.
ZHANG Y, YANG Y Z, WU F C, et al. Discriminative analysis of schizophrenia using multi-level features based on multi-modal magnetic resonance imaging[J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2017, 34(1): 99-104.
- [24] 杨勇哲, 张越, 吴逢春, 等. 基于多模态磁共振影像的首发未用药精神分裂症自动分类研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2017, 34(5): 674-680.
YANG Y Z, ZHANG Y, WU F C, et al. Automatic classification of first-episode, drug-naïve schizophrenia with multi-modal magnetic resonance imaging[J]. Journal of Biomedical Engineering, 2017, 34(5): 674-680.
- [25] LU X B, YANG Y Z, WU F C, et al. Discriminative analysis of schizophrenia using support vector machine and recursive feature elimination on structural MRI images[J]. Medicine, 2016, 95(30): e3973.
- [26] GABERE M N, HUSSEIN M A, AZIZ M A. Filtered selection coupled with support vector machines generate a functionally relevant prediction model for colorectal cancer[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 3313-3325.

- [27] WU M J, MWANG B, BAUER E, et al. Identification and individualized prediction of clinical phenotypes in bipolar disorders using neurocognitive data, neuroimaging scans and machine learning [J]. *Neuroimage*, 2017, 145(Pt B): 254-264.
- [28] GUO S, LAI C, WU C, et al. Conversion discriminative analysis on mild cognitive impairment using multiple cortical features from MR images[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 146.
- [29] RONDINA J M, FERREIRA L K, DURAN F L, et al. Selecting the most relevant brain regions to discriminate Alzheimer's disease patients from healthy controls using multiple kernel learning: a comparison across functional and structural imaging modalities and atlases[J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 17: 628-641.
- [30] 程波, 钟静, 熊江. 多模态集成阿尔茨海默病和轻度认知障碍分类[J]. *集成技术*, 2013, 2(6): 27-30.
- CHENG B, ZHONG J, XIONG J. Multimodal ensemble classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Journal of Integration Technology*, 2013, 2(6): 27-30.
- [31] TAKAYANAGI Y, TAKAHASHI T, ORIKABE L, et al. Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and cortical thickness[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e21047.
- [32] ADELI E, SHI F, AN L, et al. Joint feature-sample selection and robust diagnosis of Parkinson's disease from MRI data[J]. *Neuroimage*, 2016, 141: 206-219.
- [33] LIEM F, VAROQUAUX G, KYNAST J, et al. Predicting brain-age from multimodal imaging data captures cognitive impairment[J]. *Neuroimage*, 2017, 148: 179-188.
- [34] SIVAPRIYA T R, KAMAL A R, THANGAIAH P R. Ensemble merit merge feature selection for enhanced multinomial classification in Alzheimer's dementia[J]. *Comput Math Methods Med*, 2015: 1-11.
- [35] 田苗, 林岚, 张柏雯, 等. 深度学习在神经影像中的应用研究[J]. *中国医疗设备*, 2016, 31(12): 4-9.
- TIAN M, LIN L, ZHANG B W, et al. Study on the application of deep learning in neuroimaging[J]. *China Medical Devices*, 2016, 31(12): 4-9.
- [36] SUK H I, LEE S W, SHEN D, et al. Deep ensemble learning of sparse regression models for brain disease diagnosis[J]. *Med Image Anal*, 2017, 37: 101-113.
- [37] MORADI E, PEPE A, GASER C, et al. Machine learning framework for early MRI-based Alzheimer's conversion prediction in MCI subjects [J]. *Neuroimage*, 2015, 104: 398-412.
- [38] GUO H, ZHANG F, CHEN J J, et al. Machine learning classification combining multiple features of a hyper-network of fMRI data in Alzheimer's disease[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 615.
- [39] RANA B, JUNEJA A, SAXENA M, et al. Relevant 3D local binary pattern based features from fused feature descriptor for differential diagnosis of Parkinson's disease using structural MRI [J]. *Biomed Signal Process Control*, 2017, 34(1): 134-143.
- [40] SACCHET M D, PRASAD G, FOLAND-ROSS L C, et al. Support vector machine classification of major depressive disorder using diffusion-weighted neuroimaging and graph theory [J]. *Front Psychiatry*, 2015, 18(6): 21.
- [41] HILBERT K, LUEKEN U, MUEHLHAN M, et al. Separating generalized anxiety disorder from major depression using clinical, hormonal, and structural MRI data: a multimodal machine learning study[J]. *Brain Behav*, 2017, 7(3): e00633.
- [42] ABRAHAM A, PEDREQOSA F, EICKENBERG M, et al. Machine learning for neuroimaging with scikit-learn[J]. *Front Neuroinform*, 2014, 8: 14.
- [43] RISACHER S L, SAYKIN A J. Neuroimaging biomarkers of neurodegenerative diseases and dementia[J]. *Semin Neurol*, 2013, 33(4): 386-416.
- [44] PLANT C, TEIPEL S J, OSWALD A, et al. Automated detection of brain atrophy patterns based on MRI for the prediction of Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage*, 2010, 50(1): 162-174.
- [45] TORRES S U, PORTELA-OLIVEIRA E, BORQUARD S, et al. Structural brain changes associated with antipsychotic treatment in schizophrenia as revealed by voxel-based morphometric MRI: an activation likelihood estimation meta-analysis[J]. *BMC Psychiatry*, 2013, 13: 342.
- [46] CHU W L, HUANG M W, JIAN B L, et al. A correlative classification study of schizophrenic patients with results of clinical evaluation and structural magnetic resonance images[J]. *Behav Neurol*, 2016, 2016: 1-11.
- [47] CABRAL C, KAMBEITZ-ILANKOVIC L, KAMBEITZ J A, et al. Classifying schizophrenia using multimodal multivariate pattern recognition analysis: evaluating the impact of individual clinical profiles on the neurodiagnostic performance[J]. *Schizophr Bull*, 2016, 42(1): S110-S117.
- [48] PHILLIPS M L, CHASE H W, SHELINE Y I, et al. Identifying predictors, moderators, and mediators of antidepressant response in major depressive disorder: neuroimaging approaches [J]. *Am J Psychiatry*, 2015, 172(2): 124-138.
- [49] WEINGARTEN C P, SUNDMAN M H, HICKEY P, et al. Neuroimaging of Parkinson's disease: expanding views [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 59: 16-52.
- [50] PENG B, WANG S H, ZHOU Z Y, et al. A multilevel-ROI-features-based machine learning method for detection of morphometric biomarkers in Parkinson's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 651: 88-94.
- [51] ISLAM J, ZHANG Y. Brain MRI analysis for Alzheimer's disease diagnosis using an ensemble system of deep convolutional neural networks[J]. *Brain Inform*, 2018, 5(2): 2.
- [52] GAZULA H, BAKER B T, DAMARAJU E, et al. Decentralized analysis of brain imaging data: voxel-based morphometry and dynamic functional network connectivity[J]. *Front Neuroinform*, 2018. DOI: 10.3389/fninf.2018.00055.

(编辑:谭斯允)