

新型冠状病毒肺炎的影像组学研究

刘发明¹, 江桂华², 杨宁², 魏小权¹, 黄小杏¹, 关琴¹

1. 孝昌县第一人民医院放射科, 湖北 孝感 432900; 2. 广东省第二人民医院影像科, 广东 广州 510317

【摘要】为了识别新型冠状病毒肺炎(COVID-19)和非COVID-19肺炎(其他肺炎)的患者,提出一种基于胸部CT图像影像组学特征的分类方法。分别收集COVID-19患者和其他肺炎患者各90例的胸部CT图像,并手动勾勒肺炎病变区域;然后,利用影像组学方法提取病变区域的纹理特征和直方图特征,获得每个样本对应的一阶影像组学特征向量;最后,使用纹理特征和直方图特征作为输入,构建线性支持向量机(linear SVM)模型,对COVID-19患者和其他肺炎患者进行分类。该模型使用20次10折交叉验证进行训练和测试。对于COVID-19患者,还进行了相关分析(多次比较校正-Bonferroni校正, $p < 0.05/7$),以确定纹理和直方图特征是否与血液的实验室测试指标相关。结果表明本研究提出的方法具有良好的分类性能,分类准确度高达87.56%,敏感度为82.78%,特异性为92.33%,受试者工作特性曲线下面积为0.939,这也证明了两组人群的影像组学特征是高度可区分的,此模型可以有效地识别和诊断COVID-19患者和其他肺炎患者。相关分析结果显示某些纹理特征与白细胞、中性粒细胞和C反应蛋白正相关,而也有某些纹理特征与血氧和中性粒细胞负相关。

【关键词】COVID-19;肺炎;影像组学;纹理特征;直方图特征;支持向量机

【中图分类号】R814.42;R563.1

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2020)04-0463-05

Radiomics analysis on COVID-19

LIU Faming¹, JIANG Guihua², YANG Ning², WEI Xiaoquan¹, HUANG Xiaoxing¹, GUAN Qin¹

1. Department of Radiation, Xiaochang First People's Hospital, Xiaogan 432900, China; 2. Department of Imaging, Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou 510317, China

Abstract: A classification method based on radiomics features of chest CT images is proposed to identify patients with COVID-19 and those with other pneumonias. The chest CT images of 90 patients with COVID-19 and 90 patients with other pneumonias are collected in the study, and the regions of interest of pneumonia are manually outlined. Then radiomics is used to extract the texture features and histogram features of the lesion regions, thereby obtaining the first-order radiomics feature vector of each sample. Finally, the texture features and histogram features are taken as inputs to construct a linear support vector machine model for classifying patients with COVID-19 and patients with other pneumonias. Ten-fold cross-validation is conducted 20 times for training and testing. For patients with COVID-19, correlation analysis (multiple comparison correction-Bonferroni correction, $p < 0.05/7$) is also carried out to determine whether the textural features and histogram features are correlated with laboratory indexes of blood. The results show that the proposed method has excellent classification performances, with a classification accuracy up to 87.56%, a sensitivity of 82.78%, a specificity of 92.33% and an area under receiver operating characteristic curve of 0.939, which proves that the radiomics features of the two groups are highly distinguishable and that the proposed model can effectively identify and diagnose patients with COVID-19 and patients with other pneumonias. The correlation analysis results reveal that some texture features are positively correlated with white blood cell, neutrophils and C-reactive protein, and that there are some other texture features negatively relative with blood oxygen and neutrophils.

Keywords: COVID-19; pneumonia; radiomics; texture feature; histogram feature; support vector machine

前言

【收稿日期】2020-04-03

【作者简介】刘发明,副主任医师,主要从事CT和MRI诊断工作, E-mail: 1245990069@qq.com

【通信作者】江桂华, E-mail: 13828472201@163.com

自2019年12月起,湖北省武汉市发生了新型冠状病毒肺炎(COVID-19)流行病^[1-2]。随着流行病的蔓延,在中国其他地方发现了确诊病例。核酸检测是COVID-2019非侵入性诊断的金标准。但是,由于试剂盒供应不足和采样方法复杂,存在一定的假阴性,导致一些患者延误治疗时间。2020年3月3日,

国家卫生健康委员会发布了《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》,该方案强调了CT成像对COVID-19诊断的重要性。HRCT是目前用于筛查和诊断的主要影像学检查方法,用于发现病变以及评估病变的大小、性质、范围和动态变化。COVID-19患者的胸部CT影像学早期表现为多发小片的间质性改变,且在肺野外带尤为明显^[3-4],其会进一步发展为肺部多发的磨玻璃影和浸润影,严重者还可能发生肺实质性病变^[5-7]。CT图像与患者流行病学暴露史的结合使用是筛查和诊断COVID-19的重要基础,可用于筛查、诊断和鉴定早期的COVID-19可疑病例。

但是,人工图像读取的诊断能力受工龄和经验等因素的影响,且读取大量图像非常耗时,这些因素的存在不可避免地具有很大的主观性。近年来,人工智能(Artificial Intelligence, AI)技术得到迅速发展,并已成为监视和应对这一全球流行病危机的有效工具。钟南山团队使用AI模型以及递归神经网络来推断中国流行病的流行趋势,从而有效地控制了流行病的发展^[8]。最近,武汉大学中南医院在联影医疗公司的帮助下,构建并运营了联合影像云uAI平台,该平台使用VB-Net模型自动在胸部CT影像和整个肺部中分割和量化感染区域^[9-10]。但是,这些AI技术都是使用深度学习,需要大量数据集来进行模型训练。如此大的数据集并不容易获得,且既昂贵又费时。对于较小的数据集,传统的机器学习算法通常比深度网络更好。因此,本研究提出一种基于传统机器学习方法,以胸部CT图像的影像组学信息为特征的分类模型来识别和诊断COVID-19患者和非COVID-19肺炎(其他肺炎)患者。

1 材料与方法

1.1 样本数据

本研究采集了90例COVID-19患者,其中男性56例,女性34例,年龄(45.36 ± 11.58)岁;同时采集了90例非COVID-19肺炎(其他肺炎)患者作为对照组,其中男性58例,女性32例,年龄(46.54 ± 8.40)岁。使用SPSS 22软件分析所有患者的人口统计学数据。使用Wilcoxon秩和检验比较COVID-19患者和其他肺炎患者之间的年龄差异;并使用卡方检验评估两组人群之间的性别差异。结果显示COVID-19患者与其他肺炎患者在年龄($P=0.61$)和性别($P=0.83$)上均无统计学差异。

1.2 数据采集

所有样本的胸部CT图像均采集于16排CT

(Philips)。使用胸部螺旋扫描在大约2 min内获取每一样本的胸部CT图像。扫描参数如下:重建层厚2 mm,重建层间距2 mm,层数为98~165,每层具有 512×512 像素。

1.3 纹理分析

纹理分析方法是在1980年代初被提出的,是一种从各种医学图像中提取代表组织类型的相关信息的方法。先前的研究假设纹理特征可以反映肿瘤内的异质性,这在癌症研究中具有重要意义^[11-12]。纹理分析也是影像组学的关键组成部分^[13]。本研究中的所有纹理分析过程均在LIFEx(Local Image Features Extraction)平台上进行^[14]。由3位影像科主治医师在每个样本的CT图像中描绘每一层的肺部感染区域(感兴趣区域, ROI),然后由主任医师负责检查和修改,最后在每个CT图像中获得一个三维ROI区域,如图1所示。

对每个样本的三维ROI,将体素大小在空间上重新采样为 $1.0 \text{ mm} \times 1.0 \text{ mm} \times 0.5 \text{ mm}$ 。将初始体素值重新采样为256个灰度,并在ROI的(平均值-3×标准差)到(平均值+3×标准差)范围重新缩放,其中平均值和标准差是ROI中包含的所有体素的平均值和标准差。最终,从每个ROI中计算出32个纹理特征,包括来自灰度共生矩阵(GLCM)的7个纹理特征^[15],来自灰度游程长度矩阵(GLRLM)的11个纹理指数^[16],来自邻接灰度共生矩阵(NGLDM)的3个纹理特征^[17],以及来自灰度区域长度矩阵(GLZLM)的11个纹理特征^[18]。另外,对每个CT图像建立一个直方图,并计算5个直方图特征,这些特征与偏度、峰度、直方图的熵有关。

1.4 诊断分类

计算每个样本的纹理特征和直方图特征后,可获得特征矩阵(180×37),其中对象包括90例COVID-19患者和90例其他肺炎患者,提取的纹理和直方图特征的数量共37个。使用特征矩阵作为输入,以线性支持向量机(linear SVM)方法训练机器学习模型^[19],从而对COVID-19患者和其他肺炎患者进行分类。该分类模型使用20次10折交叉验证方法进行训练与测试,20次10折交叉验证的平均测试结果为评判SVM分类性能的最终指标,包括准确性、敏感度、特异性以及受试者工作特征曲线下面积(AUC)。SVM所有训练和测试过程均在PyCharm([http://www. jetbrains. com/pycharm/](http://www.jetbrains.com/pycharm/), JetBrains PyCharm Community Edition 2018.2.4 x64)上执行。具体流程如图2所示。

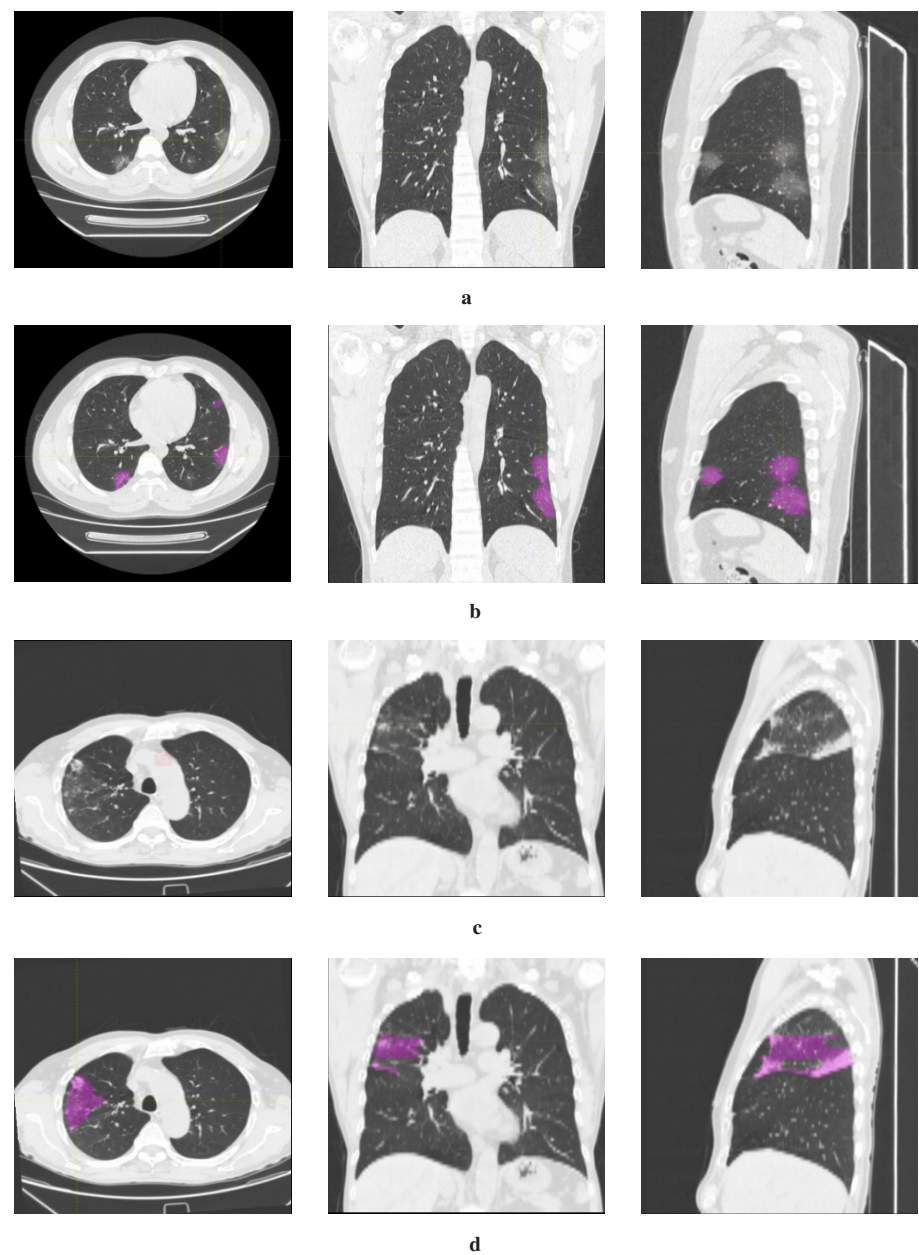


图1 两组患者的图像示例

Fig.1 Image examples in different groups of patients

由上至下:图 1a~b 为一名患有 COVID-19 的 35 岁男性的 CT 图像及其所勾勒的 COVID-19 病变区域(多发磨玻璃病变);图 1c~d 为一名患有其他肺炎的 77 岁男性的 CT 图像及其所勾勒的肺炎病变区域(多发斑片影、片絮模糊影)

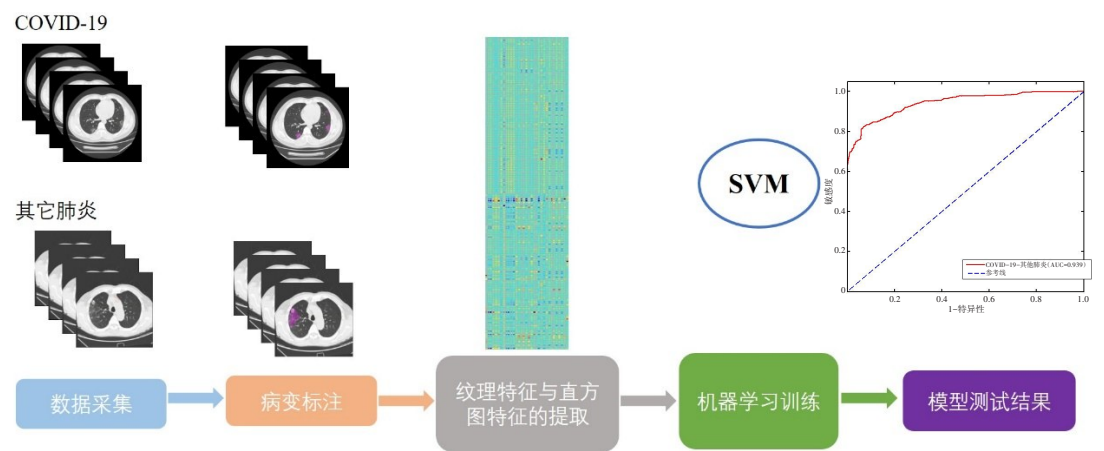


图2 利用影像组学特征对 COVID-19 和其他肺炎进行 SVM 分类的流程

Fig.2 Flowchart of SVM based on radiomics features for classification of COVID-19 and other pneumonias

1.5 统计学分析与相关分析

非参数置换检验通过确定平均分类性能是否超过机会水平来估计平均分类性能的统计学显著性。训练数据的类别标签在训练前被随机排名1 000次,并重复于整个20次10折交叉验证过程。 P 值定义为: $P=(N_{\text{exceeds}}+1)/(N_{\text{substitution}}+1)$,其中 N_{exceeds} 表示排列后的性能超出为真实标签获得的性能的次数, $N_{\text{substitution}}$ 为置换次数。对于COVID-19患者,本研究还进行了相关分析,以确定纹理和直方图特征是否与血液的实验室测试指标有相关性,血液的实验室测试指标包括血氧(SPO2H)、白细胞(WBC)、淋巴细胞(LYM)、中性粒细胞(NE)、C反应蛋白(CRP)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)以及红细胞沉降率(ESR),总共7个指标。相关分析过程采用Bonferroni方法进行多重比较校正, $p<(0.05/n)$,其中 n 为假设检验次数(本研究中 $n=7$)。

2 结果

2.1 分类结果

本研究提出的基于影像组学方法的SVM模型显示出良好的性能,其分类准确率为87.56%,敏感度为82.78%,特异性为92.33%,AUC为0.939(所有 $P<0.001$)。受试者工作特征曲线如图3所示。结果表明COVID-19患者和其他肺炎患者之间的组织结构和直方图特征具有很高的可区分性,且机器学习方法取得了出色的分类效果,有助于诊断COVID-19和其他肺炎。

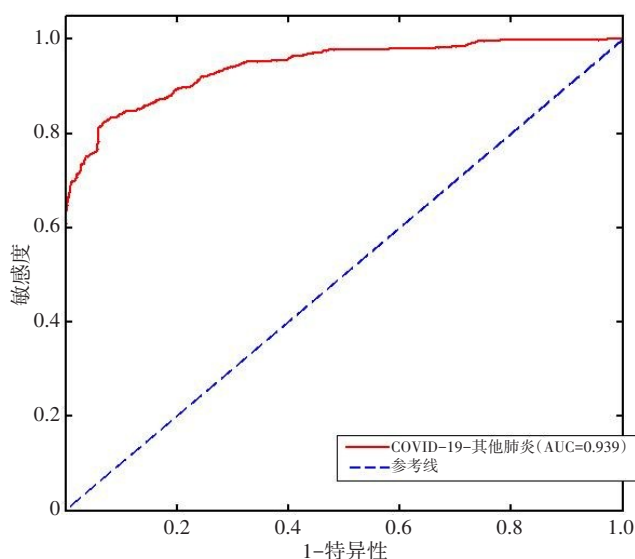


图3 用于分类COVID-19和其他肺炎的SVM模型的ROC曲线
Fig.3 Receiver operating characteristic curve of a SVM model for classification of COVID-19 and other pneumonias

2.2 相关分析结果

对COVID-19组进行相关分析,以研究纹理和直方

图特征是否与血液的实验室测试指标相关。结果表明,NE与“GLCM_Dissimilarity”^[15]、“GLRLM_LGRE”^[16]、“GLRLM_LRHGE”^[16]、“GLZLM_SZE”、“GLZLM_LZ”^[18]和“GLZLM_SZHGE”^[18]这6个特征成正相关关系,并与“GLRLM_LRLGE”^[16]、“GLZLM_LGZE”^[18]成负相关关系。“GLRLM_LGRE”^[16]与CRP呈正相关。此外,“GLZLM_SZE”^[18]、“GLZLM_LZE”^[18]和“GLZLM_SZHGE”^[18]与WBC正相关,且与SPO2H负相关。

3 讨论

本研究基于传统的机器学习方法构建了有效的COVID-19诊断系统,并研究分析了传统机器学习是否可用于诊断COVID-19和其他肺炎。本研究选择SVM而非深度学习,因为深度学习通常需要相对较大的训练样本,以避免过度训练,而本研究样本量较小,传统的机器学习方法可以实现更好的性能。

COVID-19诊断的挑战之一是对COVID-19与其他肺炎进行诊断分类。本研究收集了90例COVID-19患者和90例其他肺炎患者。从每个CT图像中的肺炎病变提取出32个纹理特征和5个直方图特征,并利用这些影像组学特征进行SVM模型的训练和测试。研究发现利用本研究提出的方法,可以很容易区分COVID-19与其他肺炎,准确率为87.56%,敏感度为82.78%,特异性为92.33%,AUC为0.939。本研究提出的方法在协助影像医师进行COVID-19诊断决策的临床实践中具有潜力。

根据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》,COVID-19早期WBC总数正常或减少;中、重度COVID-19成年患者的预警指标表现为CRP进行性升高;此外,由于病毒侵袭肺部,会出现呼吸不畅和呼吸困难的症状,缺氧会导致SPO2H降低。本研究发现一些纹理特征与WBC和CRP正相关,也与SPO2H负相关,这可以解释为什么COVID-19患者和其他肺炎患者的纹理特征具有高区分度。此外,本研究还发现了一些纹理特征与NE相关,但是,COVID-19患者中NE的临床表现仍不清楚,因此需进一步验证这一结果。

本研究的局限性有:(1)数据集有限。(2)手动勾勒CT图像中的病灶轮廓(ROI)很费时。(3)无特征工程。消除一些不相关和重复的特征,在确保特征有效性的同时减少特征数量,从而提高模型的准确性,降低模型的复杂度,减少模型的训练时间。(4)可能不适用于其他种族基础的单一国家研究。在未来的工作中,我们将努力解决上述局限性,例如收集更多的病例,使用深度学习实现肺炎病灶的自动轮廓勾

勒以及执行特征提取选择和特征选择等。

尽管有上述这些局限性,本研究的结果表明影像组学特征可用于COVID-19患者和其他肺炎患者的分类,并且其SVM模型在诊断COVID-19方面具有出色的表现。

【参考文献】

- [1] MATTIUZZI C, LIPPI G. Which lessons shall we learn from the 2019 novel coronavirus outbreak?[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(3): 1-4.
- [2] ZHU N, ZHANG D, WANG W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382: 727-733.
- [3] LEI J, LI J, LI X, et al. CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia [J]. *Radiology*, 2020, 295(1): 200236.
- [4] CHUNG M, BERNHEIM A, MEI X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) [J]. *Radiology*, 2020, 295(1): 200230.
- [5] XIE X, ZHONG Z, ZHAO W, et al. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing [J]. *Radiology*, 2020. DOI: 10.1148/radiol.20200343.
- [6] WANG D, HU B, HU C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020, 323(11): 1061-1069.
- [7] PAN F, YE T, SUN P, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia [J]. *Radiology*, 2020. DOI: 10.1148/radiol.20200370.
- [8] YANG Z, ZENG Z, WANG K, et al. Modified SEIR and AI prediction of the epidemics trend of COVID-19 in China under public health interventions [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(3): 165-174.
- [9] SHAN F, GAO Y Z, WANG J, et al. Lung infection quantification of COVID-19 in CT images with deep learning [J]. arXiv: 2003.04655.
- [10] MU G G, LIN Z Y, HAN M F, et al. Segmentation of kidney tumor by multi-resolution VB-nets [C]. 2019 Kidney Tumor Segmentation Challenge: KiTS19, 2019.
- [11] LEJLA A, NIESSEN W J, VEENLAND J F, et al. Quantification of heterogeneity as a biomarker in tumor imaging: a systematic review [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110300.
- [12] FISHER R, PUSZTAI L, SWANTON C. Cancer heterogeneity: implications for targeted therapeutics [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(3): 479-485.
- [13] GILLIES R J, KINAHAN P E, HIRCAK H. Radiomics: images are more than pictures, they are data [J]. *Radiology*, 2015, 278(2): 151169.
- [14] CHRISTOPHE N, FANNY O, SARAH B, et al. LIFEx: a freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(16): 4786-4789.
- [15] HARALICK R M, SHANMUGAM K, DINSTEN I, et al. Textural features for image classification [J]. *IEEE Trans Syst Man Cybern*, 1973, 1973, 3(6): 610-621.
- [16] XU D H, KURANI A S, FURST J D, et al. Run-length encoding for volumetric texture [C]. The 4th IASTED International Conference on Visualization, Imaging and Image Processing-VIP, Marbella, Spain, 2004: 452-458.
- [17] AMADASUN M, KING R. Textural features corresponding to textural properties [J]. *IEEE Trans Syst Man Cybern*, 1989, 19(5): 1264-1274.
- [18] THIBAUT G, FERTIL B, NAVARRO C, et al. Texture indexes and gray level size zone matrix: application to cell nuclei classification [C]//10th International Conference on Pattern Recognition and Information Processing. 2009: 140-145.
- [19] CORTES C, VAPNIK V. Support-vector network [J]. *Mach Learn*, 1995, 20(3): 273-297.

(编辑:谭斯允)