

文章编号:1000-5404(2012)05-0409-03

论著

## 人工神经网络在肾小球滤过率估算中的应用

李宁山<sup>1</sup>, 刘迅<sup>1,2</sup>, 吴效明<sup>1</sup>, 黄岳山<sup>1</sup>, 姜探奇<sup>2</sup> (510006 广州, 华南理工大学生物医学工程系<sup>1</sup>; 510630 广州, 中山大学附属第三医院肾内科<sup>2</sup>)

**[摘要]** **目的** 建立一个适用于中国慢性肾脏病人群的肾小球滤过率估算模型, 基于人体体征及血清肌酐来估算肾小球滤过率。**方法** 采用人工神经网络方法中的广义回归神经网络 (generalized regression neural network, GRNN) 方法, 基于 562 例训练样本集建立模型, 在独立的 269 例验证样本集中验证模型性能, 与传统的统计学回归方法得到的 GFR 估算经验方程比较。**结果** 与经验方程相比, 神经网络模型具有更高的准确性 ( $P < 0.05$ )。**结论** 人工神经网络作为常用的机器学习方法之一, 应用于生物医学信息处理时, 比传统统计学方法具有更大的优势, 利用该方法建立的肾小球滤过率估算模型具有更好的估算精度。

**[关键词]** 慢性肾脏病; 肾小球滤过率; 人工神经网络

**[中图分类号]** R318; R334.1

**[文献标志码]** A

## Estimating glomerular filtration rate with artificial neural network: a model establishment

Li Ningshan<sup>1</sup>, Liu Xun<sup>1,2</sup>, Wu Xiaoming<sup>1</sup>, Huang Yueshan<sup>1</sup>, Lou Tanqi<sup>2</sup> (<sup>1</sup>Department of Biomedical Engineering, South China University of Technology, Guangzhou, Guangdong Province, 510006; <sup>2</sup>Department of Nephrology, Third Affiliated Hospital of Sun Yet-sun University, Guangzhou, Guangdong Province, 510630, China)

**[Abstract]** **Objective** To build a model to estimate glomerular filtration rate for Chinese patients with chronic kidney disease based on serum physiological parameters and demographic characteristics. **Methods** Generalized regression neural network (GRNN), one approach of artificial neural network, was applied to build the model based on 562 training data set, and the performance of the model was validated in 269 validation data set. Then the results were compared with empirical equations derived from traditional regression method of statistics. **Results** Compared with empirical equations, the performance of artificial neural network was better in accuracy with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Our study indicated that approach of artificial neural network, as a common machine learning method, is superior to the traditional statistical method in biomedical information processing. Our model to estimate glomerular filtration rate is more accurate.

**[Key words]** chronic kidney disease; glomerular filtration rate; artificial neural network

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81070612), the Fourth Batch of Special Project of China Postdoctoral Scientific Foundation (201104335), and the Program of Guangdong Science and Technology Research (2011B031800084). Corresponding author: Wu Xiaoming, E-mail: bmxmwus@scut.edu.cn; Liu Xun, E-mail: naturestyle@163.com

肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 是反映肾脏滤过功能的最佳指标及肾功能分期的主要依据<sup>[1]</sup>, 在监测肾毒性药物的使用、移植肾功能状况的评价及指导早期慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的防治等方面具有十分重要的意义。基于血清肌酐的 GFR 估算经验方程在临床上广泛应用, 但经验

方程以及相关改进的方程在中国人群中的适应性都不令人满意<sup>[2-6]</sup>。为建立一个适用于中国 CKD 人群的 GFR 估算模型, 本研究采用了广义回归神经网络 (generalized regression neural network, GRNN) 方法, 并与临床常用方程进行了比较。

### 1 资料与方法

#### 1.1 病例选择

将 2005 年 1 月至 2009 年 12 月在中山大学附属第三医院肾内科就诊的 CKD 患者 831 例, 按 2:1 比例在 SPSS 软件中采

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目 (81070612); 中国博士后科学基金第四批特别资助项目 (201104335); 广东省科技计划 (2011B031800084)

**[通信作者]** 吴效明, E-mail: bmxmwus@scut.edu.cn

刘迅, E-mail: naturestyle@163.com

用随机抽取一定比例病例的方法将原始数据分成训练集 562 例,验证集 269 例。各组患者基本资料见表 1。其中训练集中男性 356 例,女性 206 例;验证集中男性 171 例,女性 98 例。排除情况:年龄 < 18 岁,妊娠及授乳者,肾功能急骤下降,脱水、充血性心衰、肺水肿、明显的外周性水肿及其他严重体液平衡紊乱者。所有患者检测前 48 h 内禁服阿司匹林、非甾体类消炎药、西咪替丁、雷尼替丁、含甲氧苄啶的药物等。CKD 的定义和分期参照 K/DOQI 指南标准<sup>[1]</sup>。血清肌酐、尿素氮和白蛋白采用日本 HITACHI 公司 7180 型自动生化分析仪测量,GFR 采用<sup>99m</sup>Tc-DTPA 肾动态显像方法测得,并用体表面积矫正。

### 1.2 GFR 估算经验方程

中国方程<sup>[6]</sup>:  $GFR = 186 \times (Scr)^{-1.154} \times (Age)^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.227 \text{ if Chinese})$

重新表达的简化 MDRD (R-MDRD4) 方程<sup>[7]</sup>:  $GFR = 175 \times (Scr)^{-1.154} \times (Age)^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.212 \text{ if black})$

CKD-EPI 方程<sup>[8]</sup>:  $GFR = 141 \times \min(Scr/0.9, 1)^{-0.4111} \times \max(Scr/0.9, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.159 \text{ (if black), if male}$

$GFR = 141 \times 1.018 \times \min(Scr/0.7, 1)^{-0.329} \times \max(Scr/0.7, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.159 \text{ (if black), if female}$

日本方程 1<sup>[9]</sup>:  $GFR = 0.741 \times 175 \times (Scr)^{-1.154} \times (Age)^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female})$

日本方程 2<sup>[10]</sup>:  $GFR = 0.808 \times 175 \times (Scr)^{-1.154} \times (Age)^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female})$

其中,Scr 表示血清肌酐浓度值,Age 表示年龄。

### 1.3 GRNN 建模

1.3.1 输入输出变量的确定 结合临床经验,选择了 7 个输入变量:年龄、血清肌酐、血清尿素氮、血清白蛋白、身高、体质量、性别,对应 7 个输入层神经元;输出变量为 GFR,对应 1 个输出层神经元。输入及输出变量均按最值归一化到区间 [0,1],归一化最值的选取基于原始数据,即在随机分组前确定下最值,其中归一化最小值取变量最小值与该变量标准差之差、归一化最大值取变量最大值与该变量标准差之和,并取相应的整数(归一化最小值取不超过该值的最大整数,归一化最大值取不小于该值的最小整数),考虑到数据的实际意义,所有数据的最小值大于 0。

1.3.2 GRNN 模型的建立 采用 Matlab 平台中神经网络工具箱自带的 newgrnn 函数,基于 562 例训练集建立 GRNN 模型,然后用验证集验证其性能,并与经验方程比较。建模过程中需要设置的参数只有散布常数 Spread 值,一般要使 Spread 值小于输入向量之间的典型距离,需经过多次试验来确定较优的取值。GRNN 模型的隐含层神经元数与训练集样本容量相同(562),避免了 BP 神经网络中隐含层神经元数不易确定的难题。

### 1.4 统计学分析

用偏差、符合率以及误差均值、95% 一致性界限来评估经验方程和 GRNN 的性能。偏差计算方法为估算 GFR 值(estima-

ted GFR, eGFR) 减去测量 GFR 值,即偏差 = eGFR - GFR,偏离测量百分数 =  $|eGFR - GFR| \div GFR \times 100\%$ , 15%、30% 及 50% 符合率等于 eGFR 落在  $GFR \pm 15\%$ 、 $GFR \pm 30\%$ 、 $GFR \pm 50\%$  范围内的样本占全体样本的百分数。误差均值和 95% 一致性界限来自于 Bland-Altman 图。误差均值为 Bland-Altman 图中的纵坐标(eGFR-GFR)的样本均值,而 95% 一致性界限为上述均值加减标准误的 1.96 倍。这几个指标刻画了模型的准确性和一致性。

差异检验采用 SPSS 16.0 软件,其中数据集内偏差和偏离测量百分数的差异检验采用配对资料的符号秩和检验(Wilcoxon signed rank test),数据集内 15%、30% 及 50% 符合率的差异检验采用 McNemar 检验,数据集内误差均值的差异检验采用配对样本的 t 检验。

## 2 结果

### 2.1 GRNN 建模结果

为确定最优 Spread 取值,令其从 0.01 一直递增到 1,每次递增 0.01,观察模型在验证集上的均方误差,取最小均方误差所对应的 Spread 值为最优值。如图 1 所示,验证集均方误差呈先减小后增大的变化趋势,选取的最优 Spread 值为 0.08,此时对应的最小均方误差为 283.16。

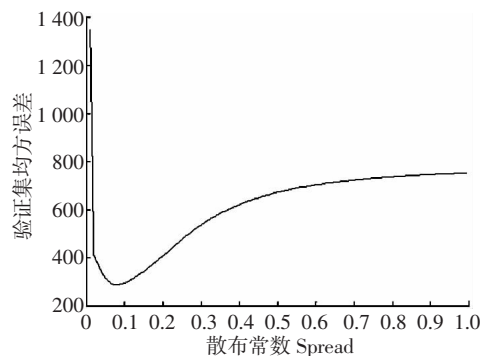


图 1 GFR 评估的 GRNN 模型在验证集均方误差随 Spread 值变化

### 2.2 GRNN 与经验方程的性能比较

各模型在验证集上的性能如表 2 所示。GRNN 模型的偏差中位数为 2.60,中国方程的偏差中位数为 3.26,其差异不具有统计学意义。而其余各方程的偏差中位数与 GRNN 模型之间的差异都具有统计学意义,其中 CKD-EPI 方程的偏差中位数值为 -2.91,其绝对值较小,但其值为负数,因此与 GRNN 模型相比其差异具有统计学意义。GRNN 模型的偏离测量百分数为 24.25%,与各方程相比其值都小,并且差异都具有统计学意义。

在符合率这一指标上,GRNN 模型的 15% 符合率、30% 符合率与 50% 符合率都是最高的,与各方程相比,15% 符合率、30% 符合率的差异具有统计学意义,而 R-MDRD4 方程的 50% 符合率为 71.0%,与 GRNN 模型的 78.4% 相差不大,其差异不具有统计学意义,其余方程的 50% 符合率差异都具有统计学意义。

表 1 用于中国 CKD 患者 GFR 评估模型建立的病例基本资料( $\bar{x} \pm s$ )

n	年龄(岁)	体质量(kg)	身高(cm)	血清白蛋白(g/dl)	血清尿素氮(mg/dl)	血清肌酐(mg/dl)	GFR[ml/(min · 1.73m <sup>2</sup> )]	
训练集	562	53.5 ± 16.5	60.8 ± 11.2	163.3 ± 7.9	3.8 ± 0.6	35.8 ± 24.3	2.9 ± 2.6	46.1 ± 27.0
验证集	269	51.5 ± 16.5	61.3 ± 11.4	163.4 ± 7.4	3.7 ± 0.7	38.3 ± 24.9	3.3 ± 2.9	44.2 ± 28.0

表2 验证集 GFR 估算模型估算的 GFR 的准确性及一致性比较

GFR 估算模型	偏差值中位数	偏离测量百分数中位数	误差均值	95% 一致性界限	15% 符合率	30% 符合率	50% 符合率
中国方程	3.26	40.42 <sup>a</sup>	13.2 <sup>a</sup>	-48.4 ~ 74.9	23.4 <sup>a</sup>	35.7 <sup>a</sup>	62.1 <sup>a</sup>
R-MDRD4 方程	-5.04 <sup>a</sup>	33.14 <sup>a</sup>	-0.1	-43.0 ~ 42.7	22.3 <sup>a</sup>	44.2 <sup>a</sup>	71.0
CKD-EPI 方程	-2.91 <sup>a</sup>	36.09 <sup>a</sup>	1.0	-37.8 ~ 39.8	23.4 <sup>a</sup>	43.5 <sup>a</sup>	70.6 <sup>a</sup>
日本方程 1	-11.49 <sup>a</sup>	38.58 <sup>a</sup>	-11.6 <sup>a</sup>	-43.4 ~ 20.3	21.2 <sup>a</sup>	37.2 <sup>a</sup>	63.9 <sup>a</sup>
日本方程 2	-10.13 <sup>a</sup>	35.29 <sup>a</sup>	-8.6 <sup>a</sup>	-42.5 ~ 25.3	21.9 <sup>a</sup>	43.5 <sup>a</sup>	67.7 <sup>a</sup>
GRNN 模型	2.60	24.25	1.4	-31.6 ~ 34.5	33.5	59.1	78.4

a:  $P < 0.05$ , 与 GRNN 模型的相应指标比较

义。偏差与符合率这两个指标表明, GRNN 模型的估算准确性要明显优于经验方程。

误差均值和 95% 一致性界限是度量估算 GFR 值与测量 GFR 值的一致性指标, 均值越接近原点且区间越小越好。GRNN 模型、R-MDRD4 方程和 CKD-EPI 方程的误差均值都接近原点, 其差异没有统计学意义, 但 GRNN 模型的 95% 一致性界限几乎关于原点对称, 区间长度明显小于中国方程、R-MDRD4 方程和 CKD-EPI 方程, 与日本方程 1、日本方程 2 的区间长度接近。而日本方程 1 和日本方程 2 的误差均值偏离原点较大, 95% 一致性界限大部分分布在原点左边, 即这两个方程低估了测量 GFR 值。同理, 中国方程则高估了测量 GFR 值。由此可以看出, GRNN 的一致性比其余各经验方程要好。

### 3 讨论

GFR 是反映肾脏滤过功能的最佳指标及肾功能分期的主要依据, 同位素标记物清除率是目前临床测定 GFR 的金标准, <sup>99m</sup>Tc-DTPA 为常用标记物。该法检测准确, 重复性好, 只需很小剂量同位素即可达到放射性计数的检测要求, 但其放射性限制了其应用, 同时价格贵、需专门设备, 基层推广困难。基于血清生理参数的经验方程因其成本低、使用简便而得到了广泛应用, 但经验方程最先由美国学者基于美国白人和黑人人种的大量样本得出, 在移植到亚洲地区使用时, 却发现其准确性大大降低, 故中国和日本都在原有的经验方程基础上添加了矫正系数, 但其准确性仍不令人满意。如何建立一个适用于中国慢性肾脏病人群的肾小球滤过率估算模型是目前肾脏病研究的一个热点。神经网络作为机器学习中的一种常用方法, 以其非线性映射、容错性好等优势在模式识别和预测领域得到了广泛的应用, 其中包括医学的多个领域中<sup>[12]</sup>, 为医学决策及疾病预后提供帮助。GRNN 在逼近能力和学习速度上较 BP 网络有更强的优势, 基于 GRNN 的 GFR 估算模型的准确性大大优于经验方程, 说明神经网络方法表现出了比传统统计学方法更大的优势。在 GRNN 模型的实际应用中, 如果未知病例的输入变量位于归一化范围之内, 则可以取得较理想的结果, 但该归一化最大值是在所收集样本最值的基础上根据其标准差进行扩展得到的, 不排除实际应用中出现极端值的情况, 此时

GRNN 模型因其本身的容错性和鲁棒性仍能工作, 不过预测准确性会稍微降低。本研究初步探讨了神经网络方法在 GFR 估算中的应用问题, 发现 GRNN 模型用于估算 GFR 是可行的。为进一步验证 GRNN 的性能, 还需收集更多的样本以进行模型的外部验证, 并修正模型, 进一步提升模型性能。

### 参考文献:

- [1] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(2 Suppl 1): S1 - S266.
- [2] 马迎春, 左力, 王梅, 等. 肾小球滤过率评估方程在慢性肾脏病不同分期中的适用性[J]. *中华内科杂志*, 2005, 44(4): 285 - 289.
- [3] 史浩, 陈楠, 张文, 等. 简化 MDRD 公式预测慢性肾病患者肾小球滤过率的应用评价及校正[J]. *中国实用内科杂志*, 2006, 36(9): 665 - 669.
- [4] 刘迅, 唐骅, 汤颖, 等. 中国肾小球滤过率评估方程在慢性肾脏病患者的应用评价[J]. *中华肾脏病杂志*, 2009, 25(3): 165 - 169.
- [5] 刘迅, 王成, 唐骅, 等. 肾小球滤过率评估方程评价慢性肾脏病肾滤过功能适用性研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2009, 29(6): 532 - 535.
- [6] Ma Y C, Zuo L, Chen J H, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(10): 2937 - 2944.
- [7] Levey A S, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate [J]. *Ann Intern Med*, 2006, 145(4): 247 - 254.
- [8] Levey A S, Stevens L A, Schmid C H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604 - 612.
- [9] Imai E, Horio M, Nitta K, et al. Modification of the Modification Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation for Japan [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50(6): 927 - 937.
- [10] Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan [J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 53(6): 982 - 992.
- [11] Mitchell T M. 机器学习[M]. 曾华军, 张银奎, 译. 北京: 机械工业出版社, 2003: 60 - 94.
- [12] 陈金宏, 吴海云, 何耀, 等. 基于 BP 神经网络的老年男性保健人群缺血性心脑血管病预测模型研究[J]. *第三军医大学学报*, 2011, 33(8): 797 - 799.

(收稿: 2011-08-08; 修回: 2011-10-31)

(编辑 龙亮)