

❖ 医学物理与工程学

Analysis of coagulative necrosis caused by high-intensity focused ultrasound with two-dimensional ultrasonic image texture

LI Yan, ZOU Jian-zhong*, WANG Hua, FENG Yu-jie, ZHONG Shan-shan, OUYANG Ting
(Department of Biomedical Engineering, Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Ultrasound Medical Engineering, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To assess the coagulative necrosis caused by high-intensity focused ultrasound (HIFU) with two-dimensional ultrasonic image texture, in order to improve the diagnostic sensitivity. **Methods** The fresh ex vivo ox livers were dot-exposed with HIFU with constant intensity, power and depth. The ultrasonography prior to exposure, the instantaneous, 1 min, 2 min and 3 min after exposure were inspected and the gray values were measured. Multi-resolution was analyzed for ultrasonic images to obtain the texture parameters under various resolutions. Support vector machine (SVM) was applied to analyze those parameters. **Results** The level of sensitivity for analyzing the necrosis was improved by using the texture of images, specifically the multi-resolution was analyzed to obtain the texture features from the images. Significant difference was found between different resolutions ($P < 0.05$). **Conclusion** It is possible to analyze the coagulative necrosis through the texture of images. With multi-resolution analysis, the texture features from the images can be obtained and the sensitivity is higher than that of the gray values.

[Key words] High-intensity focused ultrasound ablation; Necrosis; Wavelet transform; Support vector machine

基于二维超声图像纹理分析判断 HIFU 凝固性坏死

李雁, 邹建中*, 王华, 冯玉洁, 钟珊珊, 欧阳挺

(重庆医科大学生物医学工程系 超声医学工程重庆市市级重点实验室, 重庆 400016)

[摘要] **目的** 探讨在高强度聚焦超声(HIFU)治疗中,利用二维超声监控图像在分辨率下的纹理参数,对 HIFU 所致凝固性坏死组织进行评价,提高对凝固性坏死判断的敏感度。**方法** 在相同声强、功率和深度条件下,选用点打的方式辐照新鲜离体牛肝,采集辐照前以及辐照后即刻、1 min、2 min 和 3 min 的二维声像图和灰度图像,利用小波变换提取二维超声图像在分辨率下的纹理参数,建立支撑矢量机(SVM),对样本进行分析判断。**结果** 分辨率下的纹理参数比灰度对 HIFU 凝固性坏死的判断敏感度要高,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 利用分辨率下的纹理参数来评价 HIFU 凝固性坏死的方法是可行的,且敏感度高于灰度对凝固性坏死的评价。

[关键词] 高强度聚焦超声消融;坏死;小波变换;支撑矢量机

[中图分类号] R445.1; R-332 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2010)06-1147-04

高强度聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)是一种新型的治疗手段,由于在疾病治疗过程中的无创性,使得该技术的应用日益广泛。HIFU 在治疗过程中需要实时监控,有学者^[1-2]较早用二维超声在离体猪肝上检测到 HIFU 损伤病灶,发现靶区回声增强,认为二维超声可以作为 HIFU 治疗效果的检测工具,但存在着发生凝固性坏死而灰

度却无明显变化的情况。灰度变化不明显会导致治疗剂量过大,治疗时间延长,引发并发症的增加及安全性的降低。本研究利用基于小波变换的多分辨率纹理分析,对 HIFU 所致凝固性坏死组织图像提取特征参数,使用支撑矢量机(support vector machines, SVM)进行判断^[3-4],最后用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线检验判别方法的诊断效能,旨在建立可实时监控 HIFU 治疗并对疗效进行评价的新方法,以提高对凝固性坏死组织监控的敏感度和准确率。

1 材料与与方法

1.1 实验材料 选用新鲜离体牛肝(屠宰 6 h 之内),取血管和结缔组织少、质地较均匀的部分,切成 10 cm×10 cm×10 cm

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(30970767)。

[作者简介] 李雁(1981—),女,河北秦皇岛人,在读硕士。研究方向:超声诊断学。E-mail: liyan0109@163.com

[通讯作者] 邹建中,重庆医科大学生物医学工程系 超声医学工程重庆市市级重点实验室,400016。E-mail: zoujz@haifu.com.cn

[收稿日期] 2009-11-28 **[修回日期]** 2010-03-16

大小的组织块,共 10 块,脱气后备用。

1.2 实验设备 JC-200 型聚焦超声肿瘤治疗系统由重庆海扶(HIFU)技术有限公司生产。该系统包括超声实时监控定位和治疗系统两大部分。采用循环脱气水作为声耦合剂,频率 1.0 MHz,直径 220 mm,焦距 155 mm,治疗头在 x 、 y 、 z 三个方向随意运动。

1.3 实验步骤

1.3.1 定点辐照 将质地均匀的新鲜脱气牛肝置于水槽中,辐照功率为 90 W,辐照深度为 20 mm,每个牛肝辐照 10 个点,辐照时间分别为 1 s、2 s、3 s……10 s,10 块牛肝采用同样的辐照方式,一共辐照 100 个点。

1.3.2 图像采集 在每次 HIFU 辐照前、辐照结束后即刻、1 min、2 min 和 3 min 采集超声声像图和监控超声灰度图像,建档,以备数据处理使用。

1.3.3 病理检查 辐照牛肝结束,在超声声像图和监控超声灰度图像全部采集完毕后,立即将牛肝沿声通道切开,在 HIFU 辐照的靶区取材,行 TTC 染色,判断切下的靶区组织是否发生凝固性坏死。以病理结果作为判定发生凝固性坏死的标准。

1.3.4 图像分析 ①将采集存档的超声声像图使用 Matlab 6.5 截取感兴趣区域,进行二次小波变换,每幅原始图像经过二次小波变换后,变成 9 幅代表各个分辨率和频域段的图像。每幅图像都计算相应的纹理参数,本文选用纹理参数中的偏度、峰度、方差和均值 4 个参数,9 幅图像共 36 个参数。图 1 给出了 90 W 功率下牛肝接收 HIFU 辐照 6 s 后原始图片经过二次小波变换后的图像。原始的图片在多个不同频域上观察图像,原始图片肉眼无法识别的纹理差别在多分辨率下被区分开。②将二次小波变换后得到的多分辨率下的纹理参数数据在 Matlab 中保存为 txt 文件,并导入 Excel 即可存储。将 Excel 中的数据通过 WEKA 3.6 软件的 SVM 工具箱训练得出分类决策的超平面。③以分类决策超平面为标准,用剩下的样本作为测试集,进行分类判别,验证其鲁棒性。④采用 ROC 曲线评价测试结果,判断其准确性。

1.4 统计学处理 利用 SPSS 12.0 统计软件,对辐照后各时间点敏感度和特异度的比较采用 Pearson χ^2 检验,当有理论

频数大于 5 时,用非校正公式 χ^2 检验,检验水准采用 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

HIFU 辐照的 100 个点中,病理证实 31 个未发生凝固性坏死,69 个为凝固性坏死。

2.1 利用灰度对 HIFU 凝固性坏死判断 HIFU 辐照后超声声像图灰度迅速变化,其中以 1 min 内最为显著,2 min 后灰度趋于稳定。分别应用辐照结束后即刻的灰度 G_1 ,辐照结束后 3 min 的灰度 $G_{3\text{min}}$ 对 HIFU 凝固性坏死做出评价: G_1 判断凝固性坏死 36 个(52.17%),无凝固性坏死 24 个(77.42%); $G_{3\text{min}}$ 判断凝固性坏死 16 个(23.19%),无凝固性坏死 25 个(80.65%)。

2.1.1 利用 G_1 对离体牛肝 HIFU 辐照后凝固性坏死判断的敏感度(36/69,52.17%)低于应用 $G_{3\text{min}}$ 对离体牛肝发生凝固性坏死判断的特异度(24/31,77.42%),差异有统计学意义($\chi^2=5.68, P=0.04$)。

2.1.2 利用 $G_{3\text{min}}$ 对离体牛肝 HIFU 辐照后凝固性坏死判断的敏感度(16/69,23.19%)低于应用 $G_{3\text{min}}$ 对离体牛肝发生凝固性坏死判断的特异度(25/31,80.65%),差异有统计学意义($\chi^2=29.19, P<0.01$)。

2.1.3 G_1 和 $G_{3\text{min}}$ 对离体牛肝 HIFU 凝固性坏死评价的 ROC 曲线下面积分别为 0.67、0.54(图 2)。

2.2 利用多分辨率下的纹理参数对 HIFU 凝固性坏死进行评判判断 新鲜离体牛肝通过 HIFU 辐照前、辐照后即刻、1 min、2 min、3 min 超声声像图的特征参数的提取,将辐照前、辐照后即刻、1 min、2 min 和 3 min 五组超声声像图的四种纹理特征参数录入 WEAK 软件中,计算出参数 Fall,辐照前与辐照后 3 min 两组超声声像图的四种纹理特征参数录入 WEAK 软件中,计算出参数 F3。分别使用 WEAK 软件的 SVM 工具箱,对样本进行训练和测试,以此来对 HIFU 辐照牛肝的凝固性坏死进行判断:Fall 判断凝固性坏死 60 个(86.96%),无凝固性坏死 24 个(77.42%);F3 判断凝固性坏死 61 个(88.41%),凝固性坏死 22 个(70.97%)。

利用 Fall 对离体牛肝 HIFU 辐照后发生凝固性坏死的诊断敏感度(60/69,86.96%)高于离体未发生凝固性坏死的

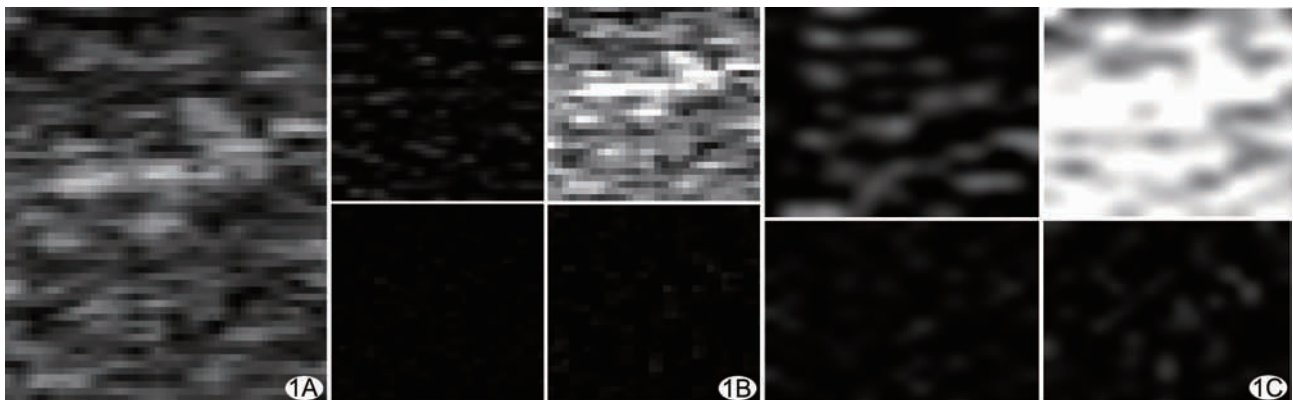


图 1 离体新鲜牛肝 HIFU 凝固性坏死后小波分解示意图 A. 原始图像; B. 一次小波分解图像; C. 二次小波分解图像

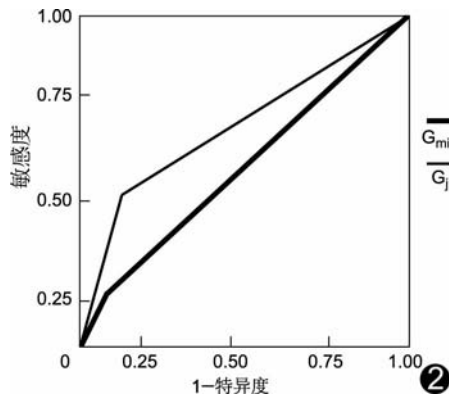


图 2 G₁ 和 G_{3_min} 的 ROC 曲线

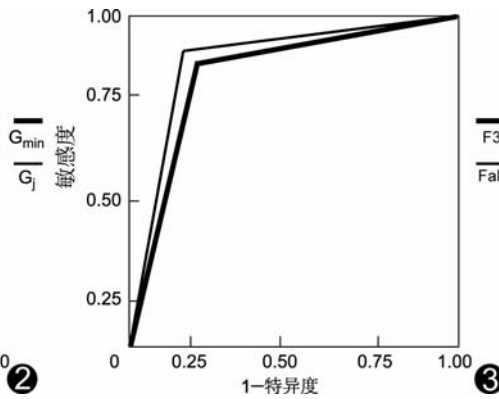


图 3 Fall 和 F3 的 ROC 曲线

其中心思想是调整判别函数,使其充分利用边界样本点的分类信息,找到一个优化的决策超平面,使得正例和反例之间的分离裕度(最近的样本距离决策超平面的距离)被最大化。因此,本研究选用 SVM 作为样本学习方法,通过特征参数的训练找到最优决策超平面,从而对测试集进行检测。

对一种诊断指标的描述可以使用特异度、敏感度、漏诊率等。但是,在比较不同的诊断试验时,可能出现一种诊断试验的特异度高而敏感度低,另外一种诊断试验特异度低而敏感度高的情况。为了更好地判断基于小波

变换的多维参数对 HIFU 所致凝固性坏死的评估效果,本实验对 ROC 曲线下面积进行比较。ROC 图像下的面积表示此诊断方法的准确性,面积范围在 0.5~1.0 之间,其中 0.5 表示诊断完全无价值,面积为 1.0 表示诊断完全理想,面积在 0.5~0.7 表示诊断的准确率比较低;面积在 0.7~0.9 之间表示诊断准确率中等;大于 0.9 表示诊断准确率很高^[10]。

诊断敏感度(24/31, 77.42%),但差异无统计学意义($\chi^2 = 1.45, P=0.08$)。利用 F3 对离体牛肝 HIFU 辐照后发生凝固性坏死的诊断敏感度(61/69, 88.41%)高于离体未发生凝固性坏死的诊断敏感度(22/31, 70.97%),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.610, P = 0.041$)。

利用 Fall 对离体牛肝 HIFU 凝固性坏死的诊断敏感度高于 F3,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.01, P = 0.77$)。

Fall 和 F3 对离体牛肝 HIFU 凝固性坏死的诊断敏感度的 ROC 曲线下面积分别为 0.81、0.79(图 3)。

2.3 将灰度和多分辨率下纹理参数对离体牛肝 HIFU 所致凝固性坏死判断进行比较 利用 Fall 对离体牛肝 HIFU 凝固性坏死的诊断敏感度高于 G₁,差异有统计学意义($\chi^2 = 14.29, P < 0.01$)。

利用 F3 对离体牛肝 HIFU 辐照后发生凝固性坏死的诊断敏感度高于 G_{3_min},差异有统计学意义($\chi^2 = 38.57, P < 0.01$)。

3 讨论

HIFU 技术利用焦点区高能量超声产生的热效应至靶区内组织温度在 0.5~1.0 s 内骤升至 65~100℃,使组织发生凝固性坏死。HIFU 不仅可使病变组织发生凝固性坏死,也可损伤正常组织,因此治疗部位的定位以及治疗程度的温度监控十分重要^[5-6]。目前应用最为普遍的实时监控方法为超声图像的灰度监控,但辐照结束后,随着时间的延长,灰度逐渐减弱,在 2 min 内趋于稳定^[7],对辐照剂量的给予和治疗效果的判断主观性过强。

在超声图像中存在着纹理。图像的纹理可以认为是灰度在空间以一定的形式变化而生成的图案,是真实图像区域固有的特性,且构成纹理的图像像素灰度或颜色具有空间统计关系^[8-9]。如果对超声图像直接进行纹理分析,很难达到提高对 HIFU 凝固性坏死评估的目的。因此,本研究使用基于小波变换的多分辨率的分析,小波具有数学显微镜的作用,利用小波变换,可以放大图像在某些频段的特征,以达到纹理分析目的。

SVM 是根据统计学理论提出的一种新型机器学习方法,

其中心思想是调整判别函数,使其充分利用边界样本点的分类信息,找到一个优化的决策超平面,使得正例和反例之间的分离裕度(最近的样本距离决策超平面的距离)被最大化。因此,本研究选用 SVM 作为样本学习方法,通过特征参数的训练找到最优决策超平面,从而对测试集进行检测。

对一种诊断指标的描述可以使用特异度、敏感度、漏诊率等。但是,在比较不同的诊断试验时,可能出现一种诊断试验的特异度高而敏感度低,另外一种诊断试验特异度低而敏感度高的情况。为了更好地判断基于小波变换的多维参数对 HIFU 所致凝固性坏死的评估效果,本实验对 ROC 曲线下面积进行比较。ROC 图像下的面积表示此诊断方法的准确性,面积范围在 0.5~1.0 之间,其中 0.5 表示诊断完全无价值,面积为 1.0 表示诊断完全理想,面积在 0.5~0.7 表示诊断的准确率比较低;面积在 0.7~0.9 之间表示诊断准确率中等;大于 0.9 表示诊断准确率很高^[10]。

HIFU 治疗中,存在发生凝固性坏死却无法通过超声声像图灰度监测的情况。为避免此类情况出现,在临床应用中多使用大剂量短时间的治疗方案,但如果完全依赖监控图像结果,有可能导致治疗时间延长,治疗剂量过大,使不良反应或并发症的风险增加^[11]。本实验对 HIFU 辐照过的点的二维超声图片利用小波变换提取多分辨率下二维超声的特征纹理参数,之后通过 SVM 建立分类决策超平面判断 HIFU 凝固性坏死,证明此方法对于诊断 HIFU 所致凝固性坏死是可行的^[12];ROC 曲线评价诊断的准确率达到中等,且利用多分辨率下的纹理参数的方法来检验 HIFU 所致凝固性坏死的敏感度高于传统的灰度对 HIFU 凝固性坏死诊断敏感度。

后续研究将围绕以下两方面进行:第一,搜集更多的 HIFU 辐照离体牛肝组织图像,获得更多纹理参数,修正分类器,使其有更好的推广性;第二,进行动物在体实验,验证应用多分辨率纹理参数对 HIFU 辐照在体动物所致凝固性坏死的判断的可行性。

[参考文献]

- [1] ter Haar GR. High intensity focused ultrasound for the treatment of tumors. *Echocardiography*, 2001, 18(4): 317-322.
- [2] 刘清团,汪天富,林江莉,等.基于亮度不变的医学超声图像对比度增强方法. *中国医学影像技术*, 2006, 22(3): 461-463.
- [3] Christodoulou CI, Pattichis CS, Pantziaris M, et al. Texture-based classification of atherosclerotic carotid plaques. *IEEE Trans Med Imaging*, 2003, 22(7): 902-912.
- [4] Casasent D, Wang YC. A hierarchical classifier using new support vector machines for automatic target recognition. *Neural Netw*, 2005, 18(5-6): 541-548.
- [5] 吴蓉,胡兵.影像学检查在高强度聚焦超声治疗骨肿瘤疗效评估中

的价值. 中国介入影像与治疗学, 2008, 5(1): 79-82.

[6] 肖晓云, 罗葆明. 超声造影在肝脏肿瘤治疗中的作用. 中国介入影像与治疗学, 2006, 3(2): 149-152.

[7] 刘丽萍, 肖子文, 肖雁冰, 等. 超声对高强度聚焦超声治疗的实时监控研究. 中华超声影像学杂志, 2005, 14(3): 222-224.

[8] Galderisi M, Mele D, Marino PN, et al. Quantitation of stress echocardiography by tissue Doppler and strain rate imaging: a dream come true? Ital Heart J, 2005, 6(1): 9-20.

[9] Marx E, Deutschländer A, Stephan T, et al. Eyes open and eyes

closed as rest conditions: impact on brain activation patterns. Neuroimage, 2004, 21(4): 1818-1824.

[10] 白树林, 谢松云. 基于灰度系统理论的脑电波特征提取. 贵州大学学报, 2005, 34(6): 55-59.

[11] 邹建中, 龚晓波, 贺雪梅, 等. 高强度聚焦超声治疗辐照离体组织靶区无灰度变化有坏死现象的研究. 临床超声医学杂志, 2008, 10(9): 581-583.

[12] 郭敏, 马远良, 朱霆. 基于小波变换的医学超声图像区噪及增强方法. 中国医学影像技术, 2006, 22(9): 1435-1437.

Iron deficiency anemia of adult due to bone marrow hyperplasia: Case report

成人缺铁性贫血致骨髓增生症 1 例

陈东雨¹, 朱爱英²

(1. 北京普祥医院放射科, 2. 超声影像科, 北京 100015)

[Key words] Adult; Iron deficiency anemia; Bone marrow hyperplasia [关键词] 成人; 缺铁性贫血; 骨髓增生症
 [中图分类号] R556.3; R445 [文献标识码] B [文章编号] 1003-3289(2010)06-1150-01

患者女, 45 岁。10 余年前出现乏力、头晕、无法完成家务等日常活动, 无意中发现双下肢对称性增粗, 无疼痛、压痛等不适。近来症状加重入院。实验室检查: 白细胞 $5.62 \times 10^9/L$; 中性粒细胞 82.3%; 血红蛋白 63 g/L; 血小板 $287 \times 10^9/L$; 血清铁 SI: $35 \mu g/dl$, 转铁蛋白饱和度 15%, 铁蛋白 SF: $12 \mu g/ml$; 免疫球蛋白 Ig 定量(-), 抗 ENA(-), 自身抗体 SMA 1:320。X 线片示双侧胫腓骨增粗、骨质疏松、髓腔膨大呈长方形, 以双侧胫腓骨中下段较为显著, 骨小梁呈网状, 骨皮质由内向外变薄, 失去正常形态(图 1)。腹部 B 超: 肝大、脾大, 肝脏、脾脏弥漫性病变, 门静脉、脾静脉增宽; 腹水; 全身浅表淋巴结稍大。胸片示心、肺及纵隔正常。骨髓涂片: 考虑缺铁性贫血(图 2); 骨髓活检: 骨髓组织中造血细胞增多, 脂肪组织减少, 粒红比增高, 纤维组织轻度增生, 巨细胞易见(图 3)。

讨论 缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)是由于某种因素引起的血红蛋白结构缺陷所致骨髓明显增生、髓腔增宽、骨皮质变薄, 与其他类型的贫血致骨骼的改变有着共同的病理基础。

IDA 致骨骼改变以儿童多见, 而成人 IDA 致骨骼改变罕见。IDA 常伴骨髓增生, 儿童以颅骨板障增宽、皮质变薄为主, 部分病例外板伴放射状骨膜反应, 常与地中海贫血和溶血性贫血致骨骼改变相

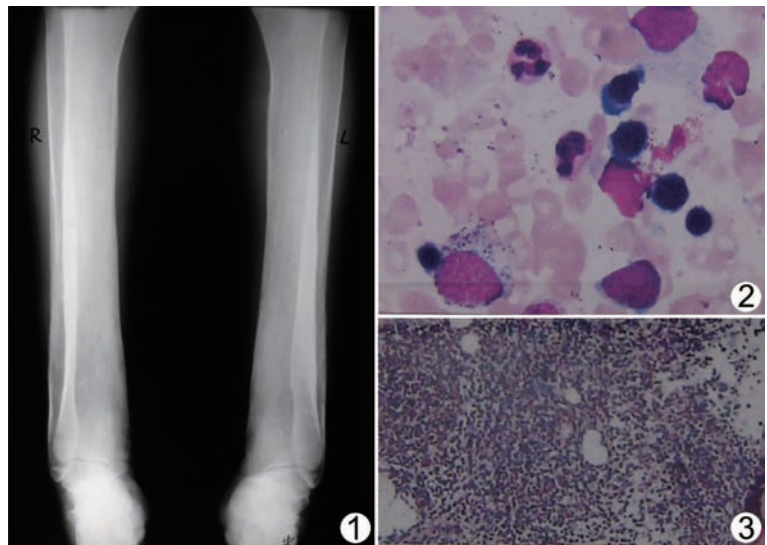


图 1 双侧胫腓骨正位 X 线片 双侧胫腓骨增粗、骨质疏松、髓腔膨大呈长方形, 以双侧胫腓骨中下段较为显著, 骨小梁结构呈网状, 骨皮质由内向外变薄, 失去正常形态 **图 2** 骨髓涂片 染色良好, 增生活跃, M 71.5%, E 14%, M:E 5.11:3, 红细胞大小不等, 中心淡染区扩大, 巨细胞和血小板不少。细胞外铁(+), 细胞内铁(-), 考虑缺铁性贫血(瑞姬法, $\times 1000$) **图 3** 骨髓活检 骨髓活检: 骨髓组织中造血细胞增多, 脂肪组织减少, 粒红比例增高, 纤维组织轻度增生, 巨细胞易见(HE, $\times 150$)

似。本例患者为成人, X 线片只表现长管状骨的变化, 并以双侧胫腓骨改变为主, 需结合临床和其他辅助检查方可确诊。成人 IDA 所致骨骼改变需与溶血性贫血、骨纤维异常增殖症、甲状腺腺机能亢进等引起的骨骼改变相鉴别。

[作者简介] 陈东雨(1949—), 男, 河北唐山人, 专科, 主管技师。

E-mail: chendongyu49@126.com

[收稿日期] 2010-03-15 [修回日期] 2010-04-01