

基于扩散张量成像构建单侧突发感音神经性耳聋机器学习分类模型的可行性

余佩琳¹ 范文亮² 孔祥闯² 雷子乔² 余建明²

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心, 武汉 430022; ²华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科分子影像湖北省重点实验室, 武汉 430022

通信作者: 范文亮, Email: fwl@hust.edu.cn

【摘要】目的 探讨基于扩散张量成像(DTI)构建单侧突发感音神经性耳聋(SSHL)患者与正常人机器学习分类模型的可行性。**方法** 前瞻性搜集2013年6月至2015年5月华中科技大学同济医学院附属协和医院在耳鼻喉科就诊的未经治疗的SSHL患者84例作为SSHL组, 搜集同期无耳部疾病史, 行临床纯音测听听力正常的健康志愿者63名作为对照组。所有受试者均行脑部DTI扫描。分别将患者与对照组按照7:3的比例分成训练集和验证集, 即训练集包含58例SSHL患者和44名对照组, 验证集包含26例SSHL患者和19名对照组。使用R软件基于DTI数据构建包含各向异性分数(FA)、平均扩散率(MD)、轴向扩散系数(AD)、径向扩散系数(RD)值的向量。使用LASSO回归的机器学习方法进行特征降维, 并构建分类模型。使用训练集样本基于多变量logistic分析方法绘制诺模图, 使用验证集及ROC下面积(AUC)评估诺模图的预测能力, 并通过绘制校正曲线来评估其标定。**结果** 从包含各脑区FA、MD、AD、RD值的200个特征向量中, 经过各降维处理后, 共保留6个特征, 分别为左侧上辐射冠MD值、右侧上额枕纤维束MD值、胼胝体体部AD值、左侧下小脑脚RD值、右侧上辐射冠RD值、右侧内囊后支RD值。单侧SSHL患者的这6个特征值均高于对照组, 差异具有统计学意义(P 均 <0.05)。基于此构建二分类模型, 并绘制诺模图, 训练集敏感度为93.1%(54/58), 特异度为72.7%(32/44), 准确率为84.3%(86/102), AUC为0.854; 验证集敏感度为80.8%(21/26), 特异度为84.2%(16/19), 准确率为82.2%(37/45), AUC为0.870。诺模图可显著提高对照组与患者的分类效能, 其中LASSO方法构建模型评估预测曲线高于其他模型。**结论** 基于DTI数据的机器学习分类模型, 可有效区分单侧SSHL患者与正常人。

【关键词】 听觉丧失, 感音神经性; 扩散张量成像; 机器学习; 分类; 诺模图; 决策曲线
基金项目: 国家自然科学基金(81701673); 湖北省自然科学基金(2017CFB796)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.09.010

Feasibility of constructing a unilateral sudden sensorineural hearing loss machine learning classification model based on diffusion tensor imaging

Yu Peilin¹, Fan Wenliang², Kong Xiangchuang², Lei Ziqiao², Yu Jianming²

¹Cancer Center, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; ²Department of Radiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Province Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Fan Wenliang, Email: fwl@hust.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the feasibility of constructing a machine learning classification model for unilateral sudden sensorineural hearing loss (SSHL) patients and normal controls based on diffusion tensor imaging. **Methods** Prospective collection of 84 patients with untreated SSHL were recruited from the otolaryngology department of the Union Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology between June 2013 to May 2015 as the SSHL group. Meanwhile, a total of 63 healthy volunteers who were no any ear disease history, and the hearing function were confirmed with pure tone audiometry, were collected as the control group. All subjects underwent a brain DTI scan. The data were divided into the training set and validation set according to the ratio of 7 to 3, that was, the training set contained 58 cases of SSHL patients and 44 control groups, and the validation set included 26 cases of

SSHL patients and 19 control groups. A vector which included the DTI parameters such as fractional anisotropy, mean diffusivity, axial diffusivity and radial diffusivity was constructed with the software R. The LASSO regression of machine learning method was used to perform feature dimensionality reduction and construct a classification model. The training set samples were used to map the nomogram based on the multivariate logistic analysis method, the validation set and the AUC were used to evaluate the prediction ability of the nomogram, and the calibration curve was used to evaluate the model. **Results** From the 200 feature vectors including the fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), axial diffusivity (AD), and radial diffusivity (RD) values of each brain region, after each dimension reduction process, a total of six features were retained, which were the MD of left superior corona radiate and right superior fronto-occipital fasciculus, the AD of the body of corpus callosum, and the RD of left inferior cerebellar peduncle, left superior corona radiate and right posterior limb of internal capsule. The six features of patients with unilateral SSHL were higher than the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Based on this, a two-class model is constructed and a nomogram is drawn. The sensitivity, specificity, accuracy and AUC of the training set were 93.1% (54/58), 72.7% (32/44), 84.3% (86/102) and 0.854, respectively; the sensitivity, specificity, accuracy and AUC of validation set were 80.8% (21/26), 84.2% (16/19), 82.2% (37/45), 0.870, respectively. Nomogram could significantly improve the classification efficiency of the control group and patients, and the model with the LASSO method showed a higher prediction curve than other models. **Conclusions** The machine learning classification model based on DTI metrics can effectively distinguish patients with unilateral sudden sensorineural deafness from healthy control people.

【Key words】 Hearing loss, sensorineural; Diffusion tensor imaging; Machine learning; Classification; Nomogram; Decision curve analysis

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81701673); Hubei Natural Science Foundation (2017CFB796)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.09.010

突发感音神经性耳聋(sudden sensorineural hearing loss, SSHL)是耳鼻喉科常见急症,近年来,我国SSHL的发病率呈逐渐上升趋势。由于病因不明,并且行常规临床检查(如CT骨迷路成像、MRI膜迷路成像)很少发现明显的器质性病变,使得缺乏针对性的治疗措施,导致一部分患者治疗效果不佳^[1]。随着多模态MRI技术的发展,对单侧SSHL的研究也取得了一定成果,如基于扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)的白质结构分析发现,极重度SSHL患者外侧丘系及下丘位置较正常组的各向异性分数值明显降低^[2],为理解SSHL患者大脑可塑性与脑损伤机制提供了帮助。机器学习及人工智能方法的发展^[3-4],为如何通过数据降维与建模方法解决临床问题提供了新的思路。基于此,笔者基于DTI数据,结合机器学习数据处理方法,旨在探讨基于DTI参数构建SSHL患者与正常对照机器学习分类模型的可行性。

资料与方法

一、临床资料

本研究为前瞻性研究,通过了华中科技大学同济医学院附属协和医院伦理委员会的批准,批准文

号[2013]418号,所有受检者在MRI检查前均签署了知情同意书。

1.SSHL组:搜集2013年6月至2015年5月华中科技大学同济医学院附属协和医院符合以下标准的患者。纳入标准:在耳鼻喉科就诊的未经治疗的SSHL患者。基于常规MRI脑平扫及内耳平扫,结合临床纯音测听结果,排除双侧耳聋、存在耳部明显器质性病变及图像质量不佳的患者。84例SSHL患者纳入研究,其中左侧SSHL患者39例,右侧SSHL患者45例。

2.对照组:收集同期健康志愿者63名,既往无耳部疾病病史,行临床纯音测听听力正常,行常规MRI脑平扫及内耳平扫未发现器质性病变,图像质量较好。

二、MRI扫描方法

所有受试者均采用德国Siemens Trio Tim 3.0 T超导MR扫描仪,12通道头部线圈行MRI数据采集。扫描序列包括用于头部及听神经桥小脑角诊断的常规序列,包括T₁WI、T₂WI、液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)及三维可变反转角快速自旋回波(three-dimensional sampling perfection with application-optimized contrasts by using different flip angle evolution, 3D

SPACE)序列,磁化准备快速梯度回波成像序列及 DTI 序列。磁化准备快速梯度回波成像序列为高分辨率三维 T₁ 序列,TR 2 250.00 ms,TE 2.26 ms,反转时间 900.00 ms,反转角 9°,FOV 256 mm × 256 mm,采集矩阵 256 × 256,体素大小 1.0 mm × 1.0 mm × 1.0 mm,矢状面扫描 176 层。DTI 扫描采用单次激发自旋回波平面成像序列,TR 6 000 ms,TE 93 ms,反转角 90°,b=1 000 s/mm²,64 个方向(加上 b=0 的图像共 65 个全脑图像),体素大小 2.0 mm × 2.0 mm × 2.0 mm,FOV 200 mm × 200 mm,采集矩阵 128 × 128,平行前后联合面采集,包含全脑采集 44 层。

三、DTI 数据处理

DTI 数据处理采用 MATLAB 平台下集成 FSL 工具包的 PANDA 软件(<http://www.nitrc.org/projects/panda>)^[5]。首先使用 FMRIB 里的 FLIRT 工具包对 DWI 图像进行运动校正和涡流伪影校正。运动校正使用 12 个参数的线性图像配准方法将所有的 DWI 图像配准到 b=0 的图像上。为了评估每个受试者的头动情况,计算每个受试者在各个扩散方向上相对于参考图像(即 b=0 图像)的位移情况,排除图像间(包括不同扩散方向的图像之间)相对位移 >1.5 mm 的受试者。校正之后的图像使用 Brain Extraction Tool (BET) 工具包剥除非脑组织成分。最后使用 FSL 提供的 DTIFIT 工具包计算每个受试者个体脑空间中每个体素的各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、平均扩散率(mean diffusivity, MD)、轴向扩散系数(axial diffusivity, AD)、径向扩散系数(radial diffusivity, RD)值。将个体空间的各指标图像,通过空间标准化,投射到标准空间,使用 Mori 的 2008 年 ICBM-DTI-81 白质模板^[6],提取每个受试者 50 个核心脑区的 FA、MD、AD 及 RD 值。将提取的每个受试者 50 个脑区的 FA、MD、AD 及 RD 值顺序连接,构成一个 200 维的向量,此向量即为后续进行数据降维与建模分析的原始数据。

四、特征降维与建模

笔者将左侧与右侧 SSHL 患者合并为患者组数据,进行后续的分析。使用 R 软件(<http://www.Rproject.org>)平台对上一步构建的包含 200 个特征维度的数据进行特征降维与建模。分别将患者与对照组按照 7:3 的比例分成训练集和验证集,即训练集包含 58 例 SSHL 患者和 44 名对照组,验证集包含 26 例 SSHL 患者和 19 名对照组。对照组和 SSHL

患者分别使用 0 和 1 作为临床诊断标签,并利用广泛使用的 LASSO 回归方法对包含 200 个特征的数据进行降维,确定最终模型构建使用的各特征的加权系数,根据各特征加权系数的线性组合计算每个受试者的分类得分,并构建分类标签。

使用分类得分对训练集数据进行分类测试,然后将得到的模型应用于验证集对模型进行评估,防止出现过拟合现象。评估参数指标主要包括敏感度、特异度及 ROC 下面积(area under curve, AUC)。为了得到能够区分对照组与患者组的定量概率值,笔者使用训练集样本基于多变量 logistic 分析方法绘制诺模图(nomogram)。为评估诺模图模型的性能,使用验证集及 AUC 评估诺模图的预测能力,并通过绘制校正曲线来评估其标定。

五、统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行人口统计学信息统计,对照组、左侧 SSHL 和右侧 SSHL 组受试者的性别构成比较采用 χ^2 检验,3 组间年龄、受教育年限、左耳纯音测听值和右耳纯音测听值的比较采用单因素方差分析,左侧 SSHL 和右侧 SSHL 组患者病程的比较采用独立样本 *t* 检验。特征降维与建模分析使用 R 软件,首先采用单因素方差分析,评估数据的正态性与方差齐性。保留所有组间有差异的特征,包括方差非齐性的特征、秩和检验组间差异有统计学意义的特征及均值差异有统计学意义的特征共 90 个,使用 Mann-Whitney *U* 检验进行二分类。基于单因素 logistic 回归分析($P < 0.05$),对保留的特征进行特征降维选择,共保留 85 个特征。最后,使用主成分分析(principal component analysis, PCA)以及 LASSO 回归方法,确定最终的 6 个特征,使用双样本 *t* 检验,比较这 6 个特征的组间差异。并基于此 6 个特征,构建 LASSO 二元 logistic 回归模型,进行诺模图与决策曲线分析等。

结 果

一、对照组和 SSHL 患者的一般资料

对照组和左侧 SSHL 组、右侧 SSHL 组患者的性别构成、年龄、受教育年限差异无统计学意义,左侧 SSHL 和右侧 SSHL 组患者的病程差异无统计学意义,患者左侧和右侧纯音测听平均值差异有统计学意义(表 1)。

二、特征降维与建模结果

从包含各脑区 FA、MD、AD、RD 值的 200 个特

表 1 对照组和 SSHL 患者的一般资料比较结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别		年龄(岁)	受教育年限(年)	病程(d)	左耳 PTA(dB)	右耳 PTA(dB)
		男	女					
对照组	63	34	29	40.1±13.0	10.8±4.2	—	12.7±2.5	13.0±2.7
左侧 SSHL 组	39	21	18	41.2±9.8	10.2±4.0	7.9±3.0	64.6±14.6	18.8±5.7
右侧 SSHL 组	45	26	19	38.2±8.8	10.3±3.9	8.0±3.6	18.2±4.6	66.8±17.2
检验值		0.188 ^a		0.804 ^b	0.294 ^b	-0.009 ^c	544.192 ^b	412.074 ^b
P 值		0.910		0.450	0.745	0.993	<0.001	<0.001

注:SSHL:突发感音神经性耳聋;PTA:纯音测听平均值;^a: χ^2 值;^b:F 值;^c:t 值;—:无数据

征向量中,经过各降维处理后,最终选择在 LASSO logistic 回归模型中具有非零系数的特征,共保留 6 个特征(图 1),分别为左侧上辐射冠 MD 值、右侧上额枕纤维束 MD 值、胼胝体体部 AD 值、左侧下小脑脚 RD 值、右侧上辐射冠 RD 值、右侧内囊后支 RD 值。双样本 *t* 检验结果表明,单侧 SSHL 患者的这 6 个特征值均高于对照组,差异具有统计学意义(*t* 值分别为 -6.617、-6.493、-5.904、-5.988、-7.119 和 -5.869,*P* 均 <0.05)。

基于临床诊断标签与机器学习标签,进行二分类模型构建,以区分对照组和单侧 SSHL 患者,定量化指标诺模图可通过定量概率值提高对照组和 SSHL 患者的分类效能(图 2)。

分别在训练集和验证集上使用 ROC 评估诺模图模型,训练集与验证集在区分对照组和 SSHL 患者中的效能分别为:训练集敏感度为 93.1% (54/58),特异度为 72.7% (32/44),准确率为 84.3% (86/102),AUC 为 0.854;验证集敏感度为 80.8% (21/26),特异度为 84.2% (16/19),准确率为 82.2% (37/45),AUC 为 0.870(图 3,4)。且在训练集和验证集中,对照组和 SSHL 患者的分类标签差异均有统计学意义(*P*<0.05)。

使用决策曲线分析法评估各模型的决策曲线,在整个阈值范围内,诺模图可显著提高对照组与患者的分类效能,其中 LASSO 方法构建模型评估预测曲线高于其他模型(图 5)。

讨 论

一、基于机器学习分类模型提取的特征意义

笔者基于 DTI 常用参数(FA、MD、AD、RD 值)构建用于机器学习方法处理的高维数据,探讨基于 DTI 数据进行单侧 SSHL 患者与正常人分类方法的可行性,结果显示构建的二分类模型具有良好的分类效能。

本研究中,通过 LASSO 回归模型的方法进行降维发现,包括左侧上辐射冠 MD 值、右侧上额枕纤维束 MD 值、胼胝体体部 AD 值、左侧下小脑脚 RD 值、右侧上辐射冠 RD 值、右侧内囊后支 RD 值的 6 个特征对分类模型有贡献,进一步统计分析结果也表明这 6 个特征在单侧 SSHL 患者中升高明显。这些参数中不存在与 FA 值有关的脑区,笔者推测其原因在于,第一,虽然 FA 值能够刻画白质纤维结构完整性,但是数学上存在显著差异的参数,不一定对最终的分类模型有贡献^[7];第二,由于 FA、MD、AD、RD 等参数之间本身存在一定的关系,所以构建的 200 维特征之间可能存在多重共线性,进而导致在最终模型构建过程中被剔除。上述现象提示我们在临床工作中,要注意这些脑区可能存在潜在的病理生理改变。

二、基于机器学习方法分类模型的价值

机器学习及人工智能的发展^[3-4]使之广泛应用于精准医疗背景下的各类肿瘤的鉴别诊断与疾病分级^[8]。本研究中,基于 ROC 的诺模图模型评估发现,在训练集与验证集上敏感度、特异度与准确率均有不错的效果,一方面说明构建的模型具有很好的泛化能力,没有出现拟合现象,机器学习分类模型可较好区分 SSHL 患者与正常人;另一方面也说明了笔者基于 DTI 构建单侧 SSHL 机器学习分类模型的可行性。考虑到很多临床疾病的诊断并不依赖于影像,本方法学框架的建立,可为将来疾病亚型分类及预后状况(是否好转)的评估提供工具。

三、本研究的局限性

首先,基于解剖图谱构建的特征向量可能会受到模板选择以及空间尺度的影响,在以后的研究中将考虑使用基于白质骨架的扩散统计分析方法,在体素水平上构建特征向量;其次,在特征降维中,样本量和保留的特征数目都会影响最后模型的准确性以及泛化能力等性能;最后,由于样本量的原因,笔者在模型构建中将左、右侧患者合并为一组,这

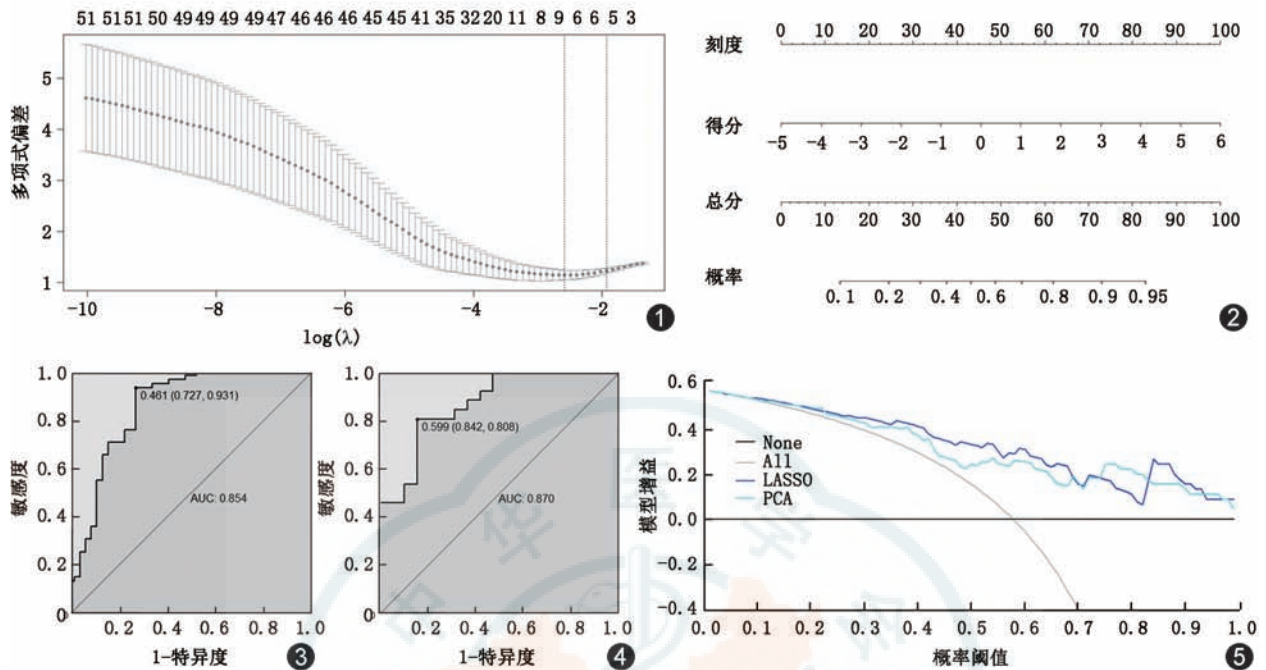


图1 基于LASSO回归的特征降维。图顶端的数值为特征数。双虚线表明LASSO回归保留6个特征时最优 **图2** 基于训练集中分类得分构建的诺模图。诺模图中,根据第1行刻度计算各危险因子的得分,最后得到的总分对应最后一行的概率值,即为分类概率值 **图3,4** 训练集(图3, $n=102$)与验证集(图4, $n=45$)区分对照组和突发感音神经性耳聋患者的ROC。ROC下面积分别为0.854和0.870 **图5** 不同模型的决策曲线。在整个阈值范围内,诺模图可显著提高对照组与患者的分类效能,其中LASSO方法构建模型评估预测曲线高于其他模型。None表示所有受试者均为对照组,All表示所有患者均为单侧突发感音神经性耳聋患者,LASSO表示LASSO方法构建的影像组学标签模型,PCA表示主成分分析方法构建的影像组学标签模型

可能会降低模型的分效能。在以后的研究中,还需要收集更多的样本数据,增加测试集数据,以达对模型效能的进一步评估。

综上所述,DTI数据参数结合机器学习方法的分类模型,可有效区分单侧SSHL患者与听力正常者,在训练集与验证集上均有很好的分类效能,方法具有可行性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 中华医学会放射学分会头颈学组. 耳部CT和MRI检查及诊断专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51(9): 654-659. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2017.09.005.
 [2] 肖云飞, 彭莉艳, 郝永红, 等. 感音神经性耳聋患者中枢听觉传导通路的DTI研究[J]. 临床放射学杂志, 2015, 34(10): 1565-1569.
 [3] 卢光明, 许强, 张志强. 神经系统疾病患者工智能医学影像现

状与发展[J]. 中华放射学杂志, 2018, 52(10): 734-737. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2018.10.003.
 [4] 刘士远, 萧毅. 基于深度学习的人工智能对医学影像学的挑战和机遇[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51(12): 899-901. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2017.12.002.
 [5] Cui Z, Zhong S, Xu P, et al. PANDA: a pipeline toolbox for analyzing brain diffusion images[J]. Front Hum Neurosci, 2013, 7: 42. DOI:10.3389/fnhum.2013.00042.
 [6] Mori S, Oishi K, Jiang H, et al. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template[J]. Neuroimage, 2008, 40(2): 570-582. DOI: 10.1016 / j. neuroimage.2007.12.035.
 [7] Arbabshirani MR, 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. DOI: 10.1016 / j. neuroimage.2016.02.079.
 [8] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(12): 749-762. DOI:10.1038/nrcclinonc.2017.141.

(收稿日期: 2018-11-31)

(本文编辑: 张晓冬)