

基于二维超声和实时组织弹性成像的双模态影像组学诊断高尿酸血症患者并发痛风性关节炎的应用价值

练为芳 叶晶晶 吕群星

摘要 **目的** 探讨基于二维超声和实时组织弹性成像(RTE)的双模态影像组学在诊断高尿酸血症(HUA)患者并发痛风性关节炎(GA)中的应用价值。**方法** 选取于我院就诊的HUA患者59例,其中并发GA患者41例,未并发GA患者18例,使用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归5折交叉验证法分别对二维超声、RTE的影像组学特征和临床特征进行筛选,获取影像组学最优特征子集;然后使用支持向量机(SVM)分类器进行GA与非GA二分类诊断,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析Adaboost融合SVM分类器对HUA并发GA的诊断效能。**结果** 基于二维超声图像筛选出14个非零系数特征,基于RTE图像筛选出18个非零系数特征,将2种类型特征串联融合筛选出16个非零系数特征。双模态分类效果的最佳精确度(ACC)、全组F1值分别为74.17%±3.72%、74.56%±5.22%,较二维超声模态的最佳ACC、全组F1值分别提高了3.88%、3.26%,较RTE模态的最佳ACC、全组F1值分别提高了6.61%、8.08%。Adaboost融合SVM分类器后模型的最佳ACC、全组F1值分别为76.24%±2.50%、75.73%±3.22%,较SVM模型分别提高了2.07%、1.17%。ROC曲线分析显示,0.1类作为正样本时的曲线下面积分别为0.718、0.910。**结论** 基于二维超声和RTE的双模态影像组学特征可对HUA患者并发GA进行定量表征和有效预测,在GA早期诊断中具有潜在的临床应用价值;且二维超声的分类效果优于RTE,双模态分类效果优于单模态。

关键词 超声检查,二维;实时组织弹性成像;高尿酸血症;痛风性关节炎

[中图分类号]R445.1

[文献标识码]A

Application value of bimodal radiomics based on two-dimensional ultrasound and real-time tissue elastography in the diagnosis of hyperuricemia patients complicated with gouty arthritis

LIAN Weifang, YE Jingjing, LV Qunxing

Department of Ultrasound Medicine, Ningde Hospital Affiliated to Ningde Normal University, Fujian 352100, China

ABSTRACT **Objective** To investigate the application value of bimodal radiomics based on two-dimensional ultrasound and real-time tissue elastography (RTE) in the diagnosis of hyperuricemia (HUA) patients complicated with gouty arthritis (GA). **Methods** Fifty-nine patients with HUA treated in our hospital were selected, including 41 patients complicated with GA and 18 patients without GA. LASSO regression 5-fold cross-validation method was used to screen the imaging features of two-dimensional ultrasound, RTE and clinical features, and the optimal feature subset of image omics was obtained. Support vector machine (SVM) was used for GA and non-GA binary classification diagnosis, and receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the diagnostic efficiency of Adaboost fusion SVM classifier for HUA complicated with GA. **Results** Totally 14 non-zero coefficient features were selected based on two-dimensional ultrasonic images, 18 non-zero coefficient features were selected based on RTE images, and 16 non-zero coefficient features were selected by series fusion of two types of features. The optimal most ACC and F1 values were 74.17%±3.72% and 74.56%±5.22%, respectively, which were increased by 3.88% and 3.26% compared with the most ACC and F1 values by two-dimensional ultrasound alone, and by 6.61% and 8.08% compared with RTE alone. The optimal most ACC and F1 values of the Adaboost algorithm combined with SVM

classifier were $76.24\% \pm 2.50\%$ and $75.73\% \pm 3.22\%$, respectively, which were increased by 2.07% and 1.17% compared with SVM primary classification model. ROC curve analysis showed that the area under the curve of class 0 and class 1 as positive samples were 0.718 and 0.910, respectively. **Conclusion** The bimodal radiomics features based on two-dimensional ultrasound and RTE can quantitatively characterize and effectively predict HUA patients complicated with GA, which has potential clinical application value in the early diagnosis of GA. Moreover, the classification effect of the single two-dimensional ultrasound mode is better than that of the single RTE mode, and the classification effect of the dual mode is better than that of the single mode.

KEY WORDS Ultrasonography, two-dimensional; Real-time tissue elastography; Hyperuricemia; Gouty arthritis

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是一种代谢障碍性疾病,主要是由于嘌呤代谢产物尿酸不能被分解而导致血尿酸含量增高,易引发其他并发症,如痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)^[1]。GA是一种常见的炎症性关节病,欧洲的患病率约为 0.9%~2.5%,美国为 3.9%^[2]。一项 Meta 分析研究^[3]显示,2000~2018 年我国 GA 患病率逐年递增,2018 年高达 1.7%。GA 主要因骨质、关节囊等部位尿酸盐沉积引起,多见于双足踝部、膝关节等部位,严重影响患者的正常生活,因此对 GA 进行早期诊断和治疗至关重要^[4]。目前临床上主要通过肉眼观察 GA 超声图像进行诊断,但准确性和客观性均较低。计算机辅助诊断可减少对观察者的依赖性,降低诊断结果的主观性,可准确诊断 GA^[5]。2012 年 Lambin 等^[6]首次提出影像组学,其主要是利用计算机技术从影像图像中提取图像特征,是一种可用于鉴别疾病、评估疗效及进行预后预测的新兴计算机辅助诊断技术^[7-10]。近期研究^[8-9]发现,影像组学特征与头颈癌和肺癌的肿瘤基因表达有密切联系。Polat 等^[9]通过影像组学对乳腺癌实时组织弹性成像(real-time tissue elastography, RTE)进行有效的良恶性分类。本研究基于二维超声和 RTE 建立双模态影像组学 GA 多分类架构,探讨其在诊断 HUA 患者并发 GA 中的临床应用价值。

资料与方法

一、研究对象

选取 2018 年 1 月至 2022 年 12 月于我院就诊的 HUA 患者 59 例,其中并发 GA 患者 41 例,男 31 例,女 10 例,年龄 27~78 岁,平均(47.62 ± 8.63)岁;未并发 GA 患者 18 例,男 14 例,女 4 例,年龄 30~72 岁,平均(46.84 ± 9.31)岁。纳入标准:①年龄 ≥ 18 周岁;②GA 诊断标准参考《2016 中国痛风诊疗指南》^[10],即正常饮食下,非同日 2 次空腹血尿酸水平 $\geq 420 \mu\text{mol/L}$;③临床表现为关节疼痛;④均行二维超声和 RTE 检查,且资料完整。排除标准:①肝、肾功能异常及血液病;②精神障碍、沟通障碍;③哺乳期或妊娠期。本研究经我院医学伦理委员会批准(批准号:2018010264),患者均知

情同意。

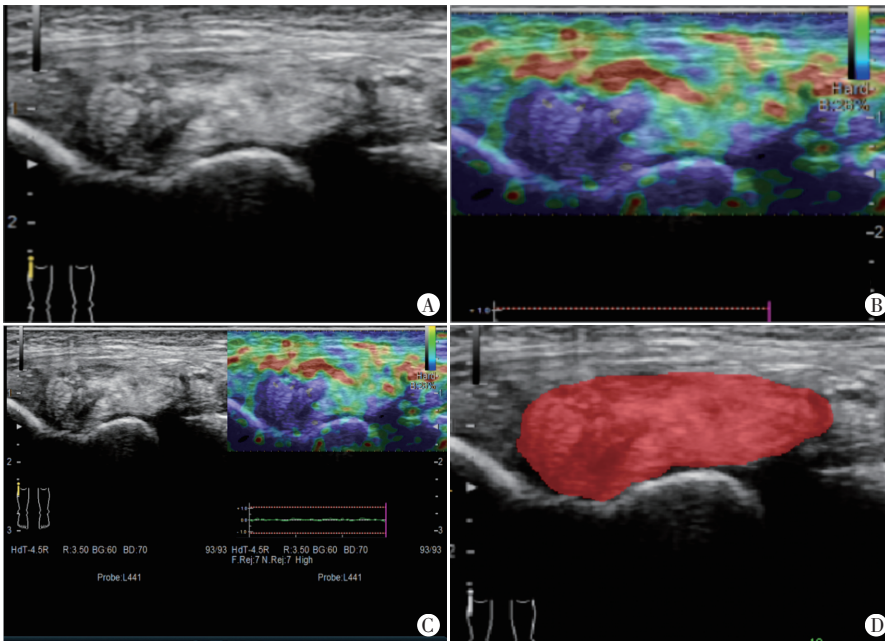
二、仪器与方法

1. 图像获取及预处理:使用日立 Arietta 70 彩色多普勒超声诊断仪, L441 探头,频率 2~12 MHz。患者取合适体位,充分暴露待测关节(包括膝关节、踝关节、跖趾关节、肘关节、肩关节、腕关节、手指关节等),首先于二维超声模式下选择目标区域,再切换至 RTE 模式,以颜色条表示组织弹性,由红色(最软)渐变为蓝色(最硬)。由 2 名经验丰富的超声医师(医师 A、B)完成目标区域的勾画;然后将图像数据导入计算机进行特征提取。

2. 特征提取:分别从二维超声和 RTE 图像中提取影像组学量化特征,对照 RTE 图像,并在二维超声图像上勾画出目标区域,见图 1。每个模态包括形态学特征、影像强度特征和灰度共生矩阵(GLCM)特征;其中,形态学特征包括暴雪征、滑膜增厚、痛风石、关节积液、关节软骨双边征、骨质破坏;影像强度特征包括峰值、方差、直方图熵、偏度、标准差、平均值、多个百分位数,以及目标区域内外强度特征比值^[11];GLCM 特征包括 GLCM 的均一度、对比度、熵和能量^[12]。

3. 特征筛选及评估:选择调优参数 lambda.1se 时对应的临床特征和影像组学特征,使用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归 5 折交叉验证获取最优特征子集。结合学习器预测的类别,观测每类样本时均可得到假反例(FN)、假正例(FP)、真反例(TN)、真正例(TP)。在多分类模型中,重要评估指标有召回率(Recall)和精确度(Precision),其中 $\text{Recall} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN})$, $\text{Precision} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FP})$ 。由于 Recall 与 Precision 是一对矛盾的度量,因而使用二者的加权平均值(F1)进行再次评估。F1 值的公式为: $\text{F1} = 2 \times (\text{Precision} \times \text{Recall}) / (\text{Precision} + \text{Recall})$ 。针对每个类别均可得到对应的 Precision、Recall 和 F1 值;同时计算全组 F1 值。此外,本研究使用精确度(ACC)评价整体预测准确性。

4. 支持向量机(SVM)分类器设计:SVM 的原理是基于训练集样本在样本空间中找到的超平面将不同类别样本分开^[13]。本研究使用 SVM 将不同尿酸水平的 GA 患者进行三分类,得到待分类样本属于每一类



A: 二维超声图像; B: RTE 图像; C: 双模态超声图像; D: 二维超声目标区域勾画示意图

图1 HUA 并发 GA 患者右膝关节超声图像及其目标区域勾画示意图

的概率。

5. 模型融合: 因多个学习器结合较单一学习器的泛化能力更加优越, Adaboost 常用于融合多个学习模型^[14], 故本研究将 SVM、Adaboost 分别作为初级分类器、次级分类器, 将优化特征子集输入初级学习器, 所得预测概率作为新数据集输入次级学习器。Adaboost 融合 SVM 分类器对样本再学习并给出诊断结果, 将数据集的样本二分类(未并发 GA=0 类; 并发 GA=1 类)。

三、统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计软件, 采用组内相关系数 (ICC) 评价 2 名医师感兴趣区选取及测量参数的一致性。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 Adaboost 融合 SVM 分类器对 HUA 患者并发 GA 的诊断效能。P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、一致性检验

医师 A 组内 ICC 值为 0.883 (0.823~0.974), 医师 A 与医师 B 的组间 ICC 值为 0.868 (0.804~0.955), 提示组内和组间一致性均较高。

二、特征筛选

1. 基于二维超声图像提取的影像组学特征: 使用 LASSO 回归 5 折交叉验证法确定最佳 λ 取值, 基于最佳 λ 值筛选出 14 个非零系数特征, 构成最优特征子集, 其中包括 12 个影像组学特征和 2 个临床特征(降钙素原、白细胞计数)。见图 2。

2. 基于 RTE 超声图像提取的影像组学特征: 利用

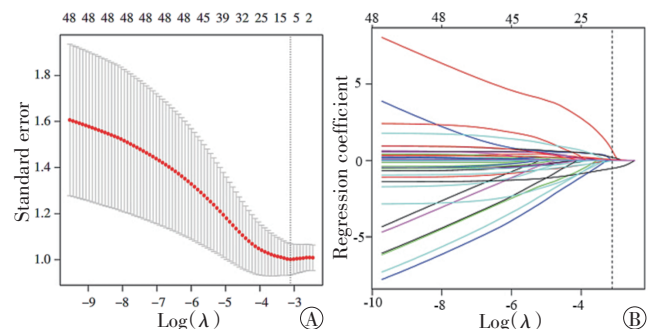
LASSO 回归 5 折交叉验证法确定最佳 λ 取值, 基于最佳 λ 值筛选出 18 个非零系数特征, 构成最优特征子集, 其中包括 15 个影像组学特征和 3 个临床特征(白细胞计数、降钙素原、淋巴细胞计数)。见图 3。

将二维和 RTE 图像特征串联融合, 再利用 LASSO 回归 5 折交叉验证法确定最佳 λ 取值, 基于最佳 λ 值筛选出 16 个非零系数特征, 构成最优特征子集, 其中包括 14 个影像组学特征和 2 个临床特征(降钙素原、白细胞计数)。见图 4。

三、特征筛选结果评估

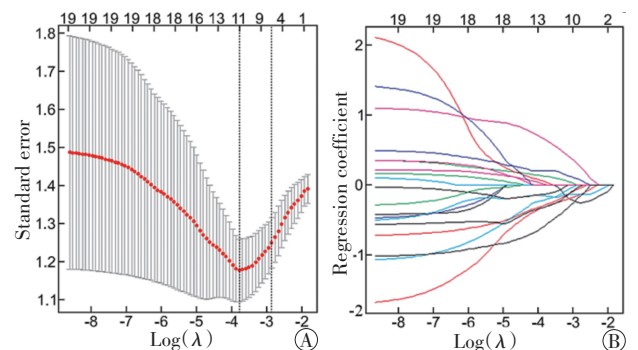
对上述筛选出的最优特征进行评估, 结果显示二维超声分类效果的最佳 ACC、全组 F1 值分别为 70.29%±3.25%、71.30%±4.46%;

RTE 分类效果的最佳 ACC、全组 F1 值分别为 68.01%±4.31%、66.48%±7.23%; 双模态分类效果的最佳 ACC、全组 F1 值分别为 74.17%±3.72%、74.56%±5.22%, 较二维超声的最佳 ACC、全组 F1 值分别提高了 3.88%、3.26%, 较 RTE 的最佳 ACC、全组 F1 值分别提高了 6.61%、8.08%。见表 1。



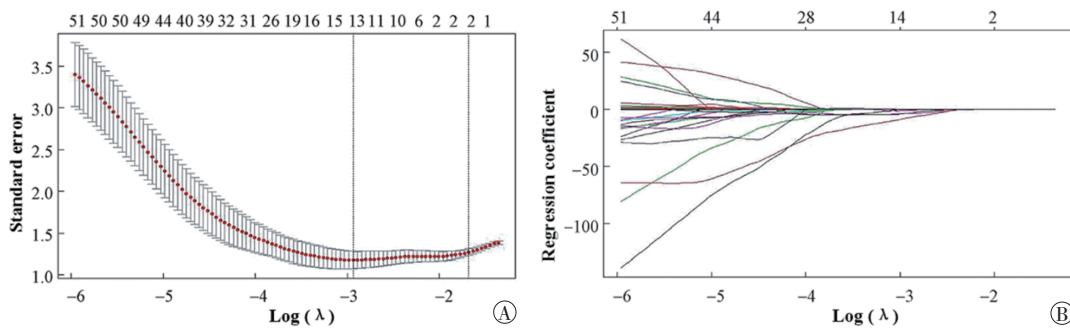
A: LASSO 回归系数剖面图; B: 5 折交叉验证图

图2 二维超声影像组学特征筛选



A: LASSO 回归系数剖面图; B: 5 折交叉验证图

图3 RTE 影像组学特征筛选



A: LASSO回归系数剖面图; B: 5折交叉验证图

图4 双模态超声影像组学特征筛选

表1 特征筛选结果评估

特征类型	类别	Precision(%)	Recall(%)	F1值(%)	AUC	最佳ACC(%)	全组F1值(%)
二维超声	0类	66.38±7.10	58.80±7.63	61.27±4.07	0.751	70.29±3.25	71.30±4.46
	1类	75.84±7.09	90.59±6.18	81.46±4.88	0.881		
RTE	0类	63.46±8.17	68.16±16.33	64.63±9.44	0.759	68.01±4.31	66.48±7.23
	1类	67.73±7.36	80.54±5.38	73.07±4.29	0.803		
双模态超声	0类	68.71±6.52	67.13±10.24	67.35±5.49	0.763	74.17±3.72	74.56±5.22
	1类	78.58±6.60	87.26±6.21	82.36±2.19	0.917		

Precision: 精确度; Recall: 召回率; AUC: 曲线下面积; ACC: 精确度。未并发GA=0类; 并发GA=1类

四、Adaboost融合SVM分类器

Adaboost融合SVM后模型的最佳ACC、全组F1值分别为76.24%±2.50%、75.73%±3.22%，与SVM模型相比，最佳ACC、全组F1值分别提高了2.07%、1.17%。见表2。ROC曲线分析显示，0、1类作为正样本时的曲线下面积分别为0.718、0.910。见表3和图5。

表2 Adaboost融合SVM分类器分类结果

类别	Recall (%)	AUC	Precision (%)	F1值 (%)	最佳ACC (%)	全组F1值 (%)
0类	65.13±8.32	0.761	81.42±3.26	70.67±5.38	76.24±2.50	75.73±3.22
1类	86.33±7.15	0.926	72.18±6.44	78.76±2.29		

Recall: 召回率; AUC: 曲线下面积; Precision: 精确度; ACC: 分类精确度。未并发GA=0类; 并发GA=1类

表3 ROC曲线分析Adaboost融合SVM分类器分类对HUA并发GA的诊断效能

类别	AUC及其95%可信区间	P值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
0类	0.718(0.706~0.874)	<0.001	86.56	87.08	0.736
1类	0.910(0.816~0.972)	<0.001	73.35	77.76	0.511

AUC: 曲线下面积

讨论

HUA是一种常见的代谢障碍性疾病，与GA发生密切相关。近年来，随着人们生活方式的改变和饮食结构的调整，HUA和GA发病率均呈上升趋势，引起广泛关注。目前HUA和GA的诊断标准已较明确，但HUA和GA的临床表现及实验室检查结果可能与骨关

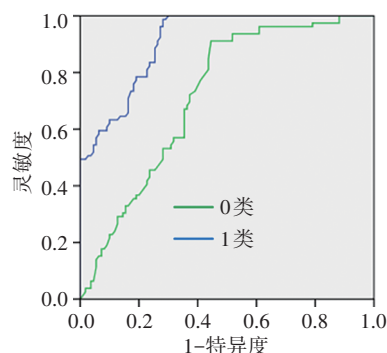


图5 Adaboost融合SVM分类器分类诊断HUA并发GA的ROC曲线图
 节炎、类风湿关节炎等其他疾病相似^[15]，仅依据其进行诊断易漏误诊。目前常用的诊断GA的手段主要有X线、CT、MRI及超声，其中X线、CT无法很好地显示软骨、滑膜，对早期诊断价GA有一定局限；MRI成本较高，且不能进行鉴别诊断。高频超声通过不同探查方向获得任意切面图像，可直接显示GA的特征性表现，且具有准确性高、费用低、无辐射等优点，目前在临床中已得到广泛应用。影像组学作为一种新兴的医学图像处理技术，可较肉眼发现更多的图像特征，结合机器学习分类模型，可处理大量图像特征并进行自动诊断，辅助临床决策^[16]。有学者^[17]基于深度学习相关算法将RTE图像与二维超声图像信息相结合，据此判断盆腔、头颈及胸腹部等疾病，研究发现直接串联融合二者的多模态特征的效果更佳，然而二维超声和RTE的双模态影像组学在关节炎疾病的相关应用鲜有报道。本研究基于二维超声和RTE建立双模式

影像组学GA多分类架构,探讨其在诊断HUA患者并发GA中的临床应用价值。

以往研究^[18]均采用二分类模型,且主要是对单一超声模态进行影像组学分析。本研究建立了一个创新的双模态超声影像组学GA多分类架构。这一架构结合了二维超声和RTE图像,能更全面地揭示GA的病理特征。本研究发现,双模态分类效果的最佳ACC、全组F1值分别为74.17%±3.72%、74.56%±5.22%,较二维超声的最佳ACC、全组F1值分别提高了3.88%、3.26%,较RTE的最佳ACC、全组F1值分别提高了6.61%、8.08%。基于双模态超声影像组学的GA分类架构表现出了更高的分类准确性。分析其原因:从这两种模态的超声图像中提取丰富的影像组学定量特征。为提高分类性能,本研究进一步采用基于信息论的特征选择方法,从大量原始特征中筛选出最具代表性的特征子集。在特征选择后,本研究利用SVM作为初级分类器,对每个模态的特征子集进行分类。SVM在处理此类问题上性能优良,特别是在高维特征空间中。然而,单一模态的分类结果可能存在一定的局限性,因此本研究引入了Adaboost作为次级分类器,对来自2个模态的SVM分类器结果进行融合,Adaboost融合SVM模型的最佳ACC、全组F1值分别为76.24%±2.50%、75.73%±3.22%,与SVM模型相比,最佳ACC、全组F1值分别提高了2.07%、1.17%;当以0、1类作为正样本时,该方法的AUC分别为0.718、0.910,显示出良好的区分能力。证明该方法在GA二分类中的可行性,为GA的诊断提供了一种新的视角和工具,有望更准确地鉴别GA与非GA。

本研究的局限性:①样本量较小,后续研究需积累更多样本,从而进一步证实该方法的有效性;②仅研究了二维超声和RTE两种模态,后续研究将引入多普勒超声、剪切波弹性成像等其他超声模态。

综上所述,基于二维超声和RTE的双模态影像组学特征可对HUA患者并发GA进行定量表征和有效预测,在GA早期诊断中具有潜在的临床应用价值;且二维超声的分类效果优于RTE,双模态分类效果优于单模态。

参考文献

[1] Lu YH, Chang YP, Li T, et al. Empagliflozin attenuates hyperuricemia by upregulation of ABCG2 via AMPK/AKT/CREB signaling pathway in type 2 diabetic mice[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(3):529-542.

- [2] Yi F, Lan L, Jiang J, et al. The related factors of hyperuricemia in iga nephropathy[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2021, 15(4):256-262.
- [3] Lv M, Jiang S, Deng S, et al. Discovery and characterization of moracin C as an anti-gouty arthritis/hyperuricemia candidate by docking-based virtual screening and pharmacological evaluation[J]. *J Nat Prod*, 2023, 86(9):2091-2101.
- [4] Li F, Guo H, Zou J, et al. Clinical classification of hyperuricemia in patients with chronic kidney disease[J]. *Int Urol Nephrol*, 2021, 53(8):1665-1674.
- [5] Shi JC, Chen XH, Yang Q, et al. A simple prediction model of hyperuricemia for use in a rural setting[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):e23300.
- [6] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4):441-446.
- [7] Bai J, Varghese J, Jain R. Adult glioma who classification update, genomics, and imaging: what the radiologists need to know[J]. *Top Magn Reson Imaging*, 2020, 29(2):71-82.
- [8] Lococo F, Boldrini L, Diepriye CD, et al. Lung cancer multi-omics digital human avatars for integrating precision medicine into clinical practice: the LANTERN study[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1):e540.
- [9] Polat AV, Ozturk M, Polat AK, et al. Efficacy of ultrasound and shear wave elastography for the diagnosis of breast cancer-related lymphedema[J]. *J Ultrasound Med*, 2020, 39(4):795-803.
- [10] 中华医学会风湿病学分会. 2016中国痛风诊疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(11):892-899.
- [11] Mazza S, Conforti FS, Forzenigo LV, et al. Agreement between real-time elastography and delayed enhancement magnetic resonance enterography on quantifying bowel wall fibrosis in Crohn's disease[J]. *Dig Liver Dis*, 2022, 54(1):69-75.
- [12] Lian MJ, Huang CL, Lee TM. Novel system in vitro of classifying oral carcinogenesis based on feature extraction for gray-level co-occurrence matrix using scanned laser pico projector[J]. *Lasers Med Sci*, 2022, 37(1):215-224.
- [13] Zhang F, Petersen M, Johnson L, et al. Recursive support vector machine biomarker selection for Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 79(4):1691-1700.
- [14] Oh S, Kim DK. Machine-deep-ensemble learning model for classifying cybersickness caused by virtual reality immersion[J]. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*, 2021, 24(11):729-736.
- [15] Keller SF, Mandell BF. Management and cure of gouty arthritis[J]. *Med Clin North Am*, 2021, 105(2):297-310.
- [16] Elsherif S, Bourne M, Soule E, et al. Multimodality imaging and genomics of granulosa cell tumors[J]. *Abdom Radiol(NY)*, 2020, 45(3):812-827.
- [17] Shen L, Thompson PM. Brain imaging genomics: integrated analysis and machine learning[J]. *Proc IEEE Inst Electr Electron Eng*, 2020, 108(1):125-162.
- [18] Shao J, Shi G, Qi Z, et al. Advancements in the application of ultrasound elastography in the cervix[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2021, 47(8):2048-2063.

(收稿日期:2024-01-05)