

综述

影像组学在创伤骨科中的临床研究进展*

王志远 魏成建*

南京中医药大学附属医院 (江苏 南京 210029)

【摘要】创伤骨科是治疗因创伤导致的骨折、脱位等疾病的骨科分支，其诊断和治疗依赖于医生的经验。影像组学可以从常规影像学图像中提取肉眼不可见的定量成像特征进行数据分析和模型构建来帮助临床决策，可弥补常规影像分析的不足，可能对损伤的精确诊治具有重要指导意义。本文简要介绍了影像组学的工作流程，回顾影像组学在创伤骨科中的最新应用，并讨论其局限性和未来的研究方向。

【关键词】创伤骨科；影像组学；机器学习；特征提取

【中图分类号】R683；R816.8

【文献标识码】A

【基金项目】基于有限元分析研究智能气囊小夹板固定下轴向应力刺激对羊胫骨骨折愈合的影响(81973872)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.11.057

Advances in Clinical Research of Radiomics in Traumatology Orthopedics*

WANG Zhi-yuan, WEI Cheng-jian*

The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Traumatology orthopedics, a branch of orthopedics focused on treating fractures and dislocations resulting from injuries, traditionally relies on the expertise of physicians for diagnosis and treatment. Radiomics, by extracting quantitative imaging features invisible to the naked eye from routine radiological images for data analysis and model construction, can aid in clinical decision-making. This approach potentially compensates for the limitations of conventional image analysis and may significantly guide precise diagnosis and treatment of injuries. This article briefly introduces the workflow of radiomics, reviews its latest applications in traumatology orthopedics, and discusses its limitations and future research directions.

Keywords: Traumatology Orthopedics; Radiomics; Machine Learning; Feature Extraction

创伤骨科是临床骨科学重要的分支，主要治疗一些因创伤导致的四肢和脊柱骨折、脱位等疾病，是致残和代价高昂的常见类疾病之一。并且随着现代工业化和人口老龄化进程的推进，随处可见的机械化设备所带来的高能量损伤导致的严重、复杂骨创伤^[1]，以及低能量导致的老年骨质疏松性骨折日益常见。创伤骨科发病率在全球范围内都较高，其诊断及治疗的已形成普遍共识，但通过影像诊断依赖于医生个人经验，使得不同地域，不同水平医院的诊疗水平不一。部分骨折或脱位因移位或损伤程度较小，检出率一直是临床及影像工作中的重点。同时，如何预测骨折或脱位治疗后的预后，也是难点之一。医学影像已经从数字化X射线摄影(digital radiography, DR)评估发展到计算机断层扫描(computed tomography, CT)核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)及正电子发射电子计算机断层成像(positron emission computed tomography, PET)，这些成像技术成为临床工作中诊断和鉴别诊断不可或缺的检查方法。但受限于地区经济水平或患者个人经济水平差异，时有不能完成更优秀或更清晰的影像检查的现象，而如何利用现有医学影像，完成诊断和鉴别诊断仍具有挑战性。

随着医学影像人工智能(artificial intelligence, AI)技术的迅速发展，在这个大数据时代，基于形态学的传统影像学诊断模式则难以满足个性化诊疗的需求，传统医学正向精准医学模式过渡，则需要对医学影像进行更深入的数据挖掘。在如此背景下，可将患者的数字医学影像转化为可挖掘的高维数据的影像组学(radiomics)迅速引起关注^[2]。近些年，包括深度学习(deep learning, DL)、机器学习(machine learning, ML)在内的计算机技术在心血管系统^[3]、呼吸系统^[4]、肿瘤系统^[5]等已开展应用。部分文献也相继报道了影像组学在创伤骨科领域的诊断与鉴别诊断、分级与分型、治疗及预后预测的相关研究。本文重点就影像组学在创伤骨科的应用现状及进展进行综述。

1 影像组学概述

影像组学是有荷兰学者Lambin在2012年所提出的^[6]，是通过高通量提取医学影像中的特征信息并进行分析建模^[7]，用于疾病的诊断、分级分期、预后预测等。因此近年来，影像组学逐渐成为科研研究工作的热点。借助于从医学影像中获取的大量数据，可以进一步分析、预测以辅助临床工作者做出准确判断。影像组学可以在活体动态水平，清晰显示靶器官或病变的形态、大小、密度、信号、血供状况等，可以无创地实现疾病的诊断和评估疗效，评价疾病的前期状态及发展趋势，提前发现“亚健康”状态，对疾病的诊断提供客观的依据。而目前临床常规使用CT、MRI等影像技术对疾病的诊断及评估，主要是依靠病变的形态、大小、CT密度、MRI信号、病灶边界、位置及强化方式等特征来进行，仅有20余个特征，并不能全面且准确反映病变的异质性。影像组学可从常规影像图像中提取近千种肉眼无法识别的高通量特征，挖掘更深层的组学特征，无创、全面地评估疾病的异质性和微环境复杂性。

2 影像组学工作流程

影像组学研究流程主要包括4部分，分别为：(1)图像采集及处理；(2)感兴趣区勾画；(3)特征提取及筛选；(4)模型建立和验证。

2.1 图像采集及处理 临床中常用的X线平片、CT、MRI、PET-CT和超声等等医学影像均可以进行影像组学的研究。目前影像组学用于创伤骨科的研究主要采用骨折部位X线平片、CT及MRI。影像组学结果的准确性和可重复性取决于所采集影像的质量。为了尽可能保证可比性，应保证图像拍摄设备和参数、图像类型的一致性，并在特征提取之前对图像进行预处理^[8-9]。

【第一作者】王志远，男，硕士研究生，主要研究方向：中医骨伤科学。E-mail: 1751704630@qq.com

【通讯作者】魏成建，男，主任中医师，主要研究方向：骨折的中西医结合治疗。E-mail: drwcjtc@sina.com

2.2 感兴趣区勾画 感兴趣区(region of interest, ROI)勾画即分割图像,是能否成功构建模型的关键。图像分割的方法包括人工手动分割、半自动分割和自动分割。其中手动分割的准确性较高,但易受主观因素的影响,分割所得的图像会产生误差,因此应尽可能降低主观因素,勾画出可重复且准确的ROI。自动分割以及半自动分割,包括各种基于深度学习、深度卷积神经网络(deep convolutional neural network, DCNN)和人工神经网络(artificial neural network, ANN)等^[10],但目前在创伤骨科领域的自动分割及半自动分割精度及可重复性有限,且缺乏统一标准,因此主要采用手动分割。目前常用的开源软件有ITK-SNAP^[11]、3D-slicer^[12]等。

2.3 特征提取及筛选 完成ROI勾画后,就须从中提取高通量图像特征。影像组学特征分为:语义特征(semantic features)、形状特征(shape-based features)、一阶特征(first-order features)、二阶特征(second-order features)、高级特征(higher-order features)和基于变换的特征。语义特征指通常用于描述图像的影像学特征,如病灶的形状、大小及位置等。形状特征如紧凑性、球形度等。一阶特征又称直方图特征,基于单像素或单像素分析获得,包括灰度均值、偏度、峰度及熵等^[13]。二阶特征又称纹理特征,可从不同的矩阵中提取,如灰度游程矩阵(gray level run length matrix, GLRLM)及灰度共生矩阵(gray level concurrence matrix, GLCM)等。高阶特征即基于变换的特征,包括小波变换、高斯滤波图像的拉普拉斯变换等^[14]。提取的数以百计乃至上千个影像组学特征,并非都可用于最终模型建立及分析,研究表明采纳过多特征可能会增加假阳性风险^[15]。所以要筛选出最具有相关性的特征,以构建高质量模型提高分析效果。常用的筛选方法有方差分析选择法(variance threshold)、单变量特征选择法(select t best)、最小绝对收缩和选择因子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)等,可以获得更具有代表性的特征^[16]。

2.4 模型建立和验证 待筛选出合适的特征后,即可进行模型建立。有多种统计学方法和机器学习算法可以用于影像组学研究领域的模型建立,包括列线图,线性回归,逻辑回归(logistic regression, LR),随机森林(random forests, RF),支持向量机(support vector machine, SVM)等^[17]。而在实际使用过程中,要根据不同的研究目的及研究数据选择合适的模型,也可以在多种模型中选择性能最佳的模型。构建的模型必须进行内部和外部验证,评估模型的性能,以确保模型的普适性。最常使用受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)曲线、曲线下面积(area under curve, AUC)、敏感度(sensitivity, SE)和特异度(specificity, SP)评估模型性能。

3 临床应用

3.1 骨质疏松症诊断 在这个老龄化的时代,老年人的人口比例及人口数量逐年增加,老年性骨质疏松导致的骨折的发病率也在随之提升,尽管双能DRX图像是诊断骨量减少及骨质疏松的标准,不过接受该检查的患者人数在人群中所占比例较低,因此骨质疏松症的诊断率较低,潜在患者量巨大。而如何利用已有的影像检查,给予临床医生以骨质疏松发病的提示也较为重要。Haudenschild^[18]等人分析了32只人为感染SARS-CoV病毒小鼠的第5腰椎椎体(L5)的 μ CT图像,共提取出120个放射组学特征,基于主成分分析从中筛选出3个主成分45个特征后,使用SVM进行影像组学预测模型建立,回退法用于模型验证,影像组学预测模型的AUC为1.0。证实了影像组学开发模型并作为生物标志物以此预测骨量丢失及骨质疏松症存在可能性。在证明影像组学可以用于预测骨量丢失及骨质疏松后, Jiang^[19]等人分析了386个腰椎椎体CT图像,提取出1040个影像组学特征,使用最小冗余和最大相关性(mRMR)算法和LASSO检验从中筛选出12个影像组学特征后计算影像组学分数,以此建立影像组学预测模型,并与豪恩斯菲尔德模型进行预测能力对比。影像组学预测模型AUC为0.92,比豪恩斯菲尔德模型预测模型(AUC=0.84)总体净效益更高(Delong 检验, $P<0.05$)。证明基于腰椎CT的影像组学在不增加医疗成本

和放射量的前提下可用于预测骨质疏松症,或对临床医师进行提醒,减少骨质疏松症的漏诊率。同时Xue^[20]等人使用腰椎CT图像,基于随机森林(RF)、支持向量机(SVM)和K近邻(KNN)算法建立了三种影像组学预测模型,区分正常骨量和骨质疏松的AUC分别为0.994(95%CI: 0.979~1.00)、0.987(95%CI: 0.964~1.00)、0.970(95%CI: 0.936~1.00),区分骨量减少和骨质疏松的AUC为0.866(95%CI: 0.779~0.954)、0.721(95%CI: 0.604~0.839)、0.869(95%CI: 0.783~0.956),区分正常骨量和骨量减少的AUC为0.945(95%CI: 0.899~0.992)、0.962(95%CI: 0.924~1.00)、0.940(95%CI: 0.891~0.989),三种模型中,RF模型预测能力最优秀。提示影像组学RF模型在骨质疏松预测方面可靠的效能,并且在区分正常骨质和骨质疏松症方面有着优异的性能。与Xue不同的是, Wang^[21]等人基于164个患者的预测模型不仅包含影像组学特征,同时添加了一个重要的临床指标——年龄,临床-影像预测模型包含14个筛选出的影像组学特征, AUC为0.988(95%CI: 0.967~0.998),比单纯影像组学模型性能(AUC=0.902, 95%CI: 0.880~0.928)更优秀。同时该模型还将受试者分为骨质疏松组和非骨质疏松组,准确率为94%。提示基于双能CT图像的影像组学结合临床指标所建立的模型具有良好的预测骨质疏松症的能力。除了基于CT的预测模型外,还有一些研究者,利用腰椎MR进行了研究。Vara^[22]等人分析了42例女性患者共160个椎体MR和DXA图像,提取出共29个特征与骨量相关(相关系数为0.640 [$P<0.001$], $F=11.442$, $R^2=0.485$)。提示了MR影像组学与骨质疏松之间有一定的相关性,可以用于相关研究。不过Vara也提出,因为MR拍摄设备与CT的不同,其图像存在噪声,会影响预测准确性,相比之下,CT图像具有更少的噪声,使其分析更加稳定和准确。

3.2 骨质疏松性脆性骨折 影像组学除了可以预测患者骨质疏松的发生率,也可以基于医学影像,预测高龄骨质疏松患者发生脆性骨折的概率。Hong^[23]等人分析了434例(其中143例骨折)患者的髌关节双能图像组成模型建立组,共提取14个特征,根据特征权重建立影像组学评分。再通过2029例(其中34例骨折)外部验证集进行模型效能验证,再接合年龄、BMI、既往骨折史、髌部T值后,单点影像组学评分增加对应髌部骨折风险增加4%(似然比平方10.74, $P=0.001$),证明了从DXA髌关节图像的纹理特征估计的影像组学评分具有提高髌部骨折预测的潜力。Mohammadi^[24]等人分析了40例低能量导致的股骨近端骨折患者的CT图像。将25种分类方法和8种特征选择方法的组合共应用于特征筛选及模型建立。对于所有方法, AUC范围在0.408至1.000,准确度范围在0.697至1.000之间。其中,多层感知器(MLP)、顺序最小优化(SMO)和随机梯度下降(SGD)三种分类方法与特征选择方法SVM属性评估(SAE)相结合,在股骨颈部(AUC分别为0.999、0.971和0.971;准确率分别为0.988、0.988和0.988)和股骨转子部(AUC分别为1、1和1;准确率分别为1、1和1)展现出较优异的预测性能;而在转子间区域,MLP、SMO、SGD和逻辑回归(LR)四种分类方法与特征选择方法SAE组合方法表现出最高的性能(AUC分别为1、1、1和1;准确率分别为1、1、1和1)。在3个ROI组合分析中,MLP、SMO、SGD表现出最高的性能(AUC分别为1,1和1;精度分别为1,1和1)。该研究表明了机器学习提取与影像组学特征相结合在预测髌部骨折领域的有效性与准确性。

影像组学在预测另外一种老年骨质疏松患者常发生的骨折——椎体压缩性骨折方面,也有一些成果。为方便区分骨质疏松性椎体压缩性骨折发生时间, Yang^[25]对同时进行DXA和腰椎CT检查的147例患者进行分析,经筛选后共14个影像组学特征,再通过多因素逻辑回归建立骨折影像组学预测模型,并使用列线图实现可视化。影像组学预测模型AUC分别为0.82(95%CI: 0.84~0.95),其区分急性和慢性骨质疏松性椎体骨折准确性、敏感性和特异性分别为82.52%、85.96%、78.26%和77.27%、66.67%、84.62%。证明了基于CT影像放射学特征的定量列线图可用于区分急性慢性骨质疏松性椎体骨折,具有较强的预测能力,可作为潜在的决策支持工具,特别是在患者无法进行脊柱MRI的情况下,帮助临床医生及时评估椎体骨折的分期。基于CT的影

像组学除了预测骨质疏松性压缩骨折发生时间,也可以预测骨折性质。Duan^[26]等人分析了280例患者(155名骨质疏松性椎体压缩骨折(OVCF)患者和125恶性椎体压缩性骨折(MVCFs)患者)的腰椎CT图像,并建立了深度学习(DL)模型、影像组学(Rad)模型和组合DL_Rad模型。DL_Rad模型(AUC=0.97, ACC=0.93)优于Rad模型(AUC=0.93, ACC=0.91)和DL模型(AUC=0.89, ACC=0.88)。影像组学特征的预测效果要优于深度学习特征,且两者相关性较弱。表明深度学习模型、影像组学模型和联合模型在区分MVCF和OVCF方面取得了可喜的结果,DL_Rad模型表现最好。

3.3 骨折预后预测 影像组学不仅可以预测骨折发生,也可以对于骨折治疗后功能进行预测。Zheng^[27]等人共分析了85例股骨颈骨折并行全髋置换术的患者的共182个CT图像,并结合术前及术后的临床数据指标、人口学指标、髋关节评分,通过随机森林决策树建立了共6个模型,AUC分别为0.986、0.925、0.983、0.984、0.922和0.953。说明了基于人口学指标、术前临床指标、术前影像组学特征和髋关节评分的模型,对于行全髋置换的股骨颈骨折患者术后6个月预后功能可以进行预测。Cai^[28]等人分析了168例接受了椎体成形术治疗骨质疏松性椎体压缩性骨折患者的术前MR,使用腰椎T₂W相图像进行特征提取。采用单变量及最小因子收缩算法共筛选出2个高转化特征和5个小波变化特征,基于逻辑回归、随机森林、支持向量机和极致梯度提升建立了4种模型,AUC分别为0.84、0.89、0.76和0.9,其中极致梯度提升模型预测效果最好,说明了影像组学特征和基于术前腰椎MR T₂W图像机器学习建模可以对椎体成形术后的周围新发椎体骨折起到良好预测效果。

4 局限性与展望

影像组学可以量化分析骨折和损伤,展现出巨大的研究潜力。然而,它在临床应用上仍面临若干限制。首先,目前尚缺乏统一的ROI勾画标准化指南,手动勾画ROI既耗时又容易产生偏差。其次,由于缺乏标准化的数据采集和研究方法,不同研究中心使用的影像设备和扫描参数设置各异,导致原始数据存在误差;同时,损伤影像组学也缺少标准化分析方法,不同研究之间难以进行有效比较。

为促进影像组学技术的不断完善和成熟,建立多中心数据库并实现数据共享、收集及评价标准的统一化至关重要。此外,将影像组学特征与临床及其他生物变量结合,有助于推进个性化诊疗的实现。还需要打破仅用于识别相关性而不是因果关系的局限,这一局限性需通过开展更多前瞻性研究和动物实验来打破。此外,影像组学是一门医工交叉学科,其发展依赖于深度学习、图像分析等技术的进步。将这些新技术不断融入影像组学,有望使这一研究方法逐渐成熟,并为其发展注入新活力。

参考文献

- [1] 刘庆军,陈卫,黄国锋,等.我国创伤骨科发展现状-1[J].中国骨与关节损伤杂志,2021,36(10):1117-1120.
- [2] LAMBIN P, LEIJENAR R T H, DEIST T M, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine[J/OL]. Nature Reviews. Clinical Oncology, 2017, 14(12): 749-762.
- [3] LIM L J, TISON G H, DELLING F N. Artificial Intelligence in cardiovascular imaging[J/OL]. Methodist Debakey Cardiovasc J, 2020, 16(2): 138.
- [4] MEKOV E, MIRAVITLES M, PETKOV R. Artificial intelligence and machine learning in respiratory medicine[J/OL]. Expert Review of Respiratory Medicine, 2020, 14(6): 559-564.
- [5] 徐丹阳,高振华,孟俊非.骨肉瘤影像组学的研究现状与进展[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(2):181-186.

- [6] LAMBIN P, RIOS-VELAZQUEZ E, LEIJENAR R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J/OL]. European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990), 2012, 48(4): 441-446.
- [7] KUMAR V, GU Y, BASU S, et al. Radiomics: the process and the challenges[J/OL]. Magnetic Resonance Imaging, 2012, 30(9): 1234-1248.
- [8] MUEHLEMATTER U J, MANNIL M, BECKER A S, et al. Vertebral body insufficiency fractures: detection of vertebrae at risk on standard CT images using texture analysis and machine learning[J/OL]. European Radiology, 2019, 29(5): 2207-2217.
- [9] MURATA K, ENDO K, AIHARA T, et al. Artificial intelligence for the detection of vertebral fractures on plain spinal radiography[J/OL]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 20031.
- [10] ZHANG R, HUANG L, XIA W, et al. Multiple supervised residual network for osteosarcoma segmentation in CT images[J/OL]. Comput Med Imaging Graph, 2018, 63: 1-8.
- [11] YUSHKEVICH P A, PIVEN J, HAZLETT H C, et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability[J/OL]. NeuroImage, 2006, 31(3): 1116-1128.
- [12] FEDOROV A, BEICHEL R, KALPATHY-CRAMER J, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network[J/OL]. Magnetic Resonance Imaging, 2012, 30(9): 1323-1341.
- [13] MIRANDA MAGALHAES SANTOS J M, CLEMENTE OLIVEIRA B, ARAUJO-FILHO J de A B, et al. State-of-the-art in radiomics of hepatocellular carcinoma: a review of basic principles, applications, and limitations[J/OL]. Abdominal Radiology (New York), 2020, 45(2): 342-353.
- [14] KOKAC B, DURMAZ E S, ERDIM C, et al. Radiomics of renal masses: systematic review of reproducibility and validation strategies[J/OL]. AJR. American journal of roentgenology, 2020, 214(1): 129-136.
- [15] YIP S S F, AERTS H J W L. Applications and limitations of radiomics[J/OL]. Physics in Medicine and Biology, 2016, 61(13): R150-166.
- [16] GILLIES R J, KINAHAN P E, HIRCAK H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J/OL]. Radiology, 2016, 278(2): 563-577.
- [17] RIZZO S, BOTTA F, RAIMONDI S, et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis[J/OL]. European Radiology Experimental, 2018, 2(1): 36.
- [18] HAUDENSCHILD A K, BALL E E, YIK J H, et al. Machine learning and radiomics identify novel biomarkers of bone loss[J/OL]. Osteoarthritis and Cartilage, 2022, 30: S81-S82.
- [19] JIANG Y W, XU X J, WANG R, et al. Radiomics analysis based on lumbar spine CT to detect osteoporosis[J/OL]. European Radiology, 2022, 32(11): 8019-8026.
- [20] XUE Z, HUO J, SUN X, et al. Using radiomic features of lumbar spine CT images to differentiate osteoporosis from normal bone density[J/OL]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2022, 23(1): 336.
- [21] WANG J, ZHOU S, CHEN S, et al. Prediction of osteoporosis using radiomics analysis derived from single source dual energy CT[J/OL]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2023, 24(1): 100.
- [22] VARA G, SPINATO P, FACCHINI G, et al. Assessment of bone mineral density from lumbosacral MRI: a retrospective study with texture analysis radiomics[J/OL]. Applied Sciences, 2023, 13(10): 6305.
- [23] HONG N, PARK H, KIM C O, et al. Bone radiomics score derived from DXA hip images enhances hip fracture prediction in older women[J/OL]. Journal of Bone and Mineral Research, 2021, 36(9): 1708-1716.
- [24] MOHAMMADI S M, MONIRI S, MOHAMMADHOSEINI P, et al. A computed tomography-based radiomics analysis of low-energy proximal femur fractures in the elderly patients[J/OL]. Current Radiopharmaceuticals, 2023, 16(3): 222-232.
- [25] YANG H, YAN S, LI J, et al. Prediction of acute versus chronic osteoporotic vertebral fracture using radiomics-clinical model on CT[J/OL]. European Journal of Radiology, 2022, 149: 110197.
- [26] DUAN S, HUA Y, CAO G, et al. Differential diagnosis of benign and malignant vertebral compression fractures: comparison and correlation of radiomics and deep learning frameworks based on spinal CT and clinical characteristics[J/OL]. European Journal of Radiology, 2023: 110899.
- [27] ZHENG X, XIAO C, XIE Z, et al. Prediction models for prognosis of femoral neck-fracture patients 6 months after total hip arthroplasty[J/OL]. International Journal of General Medicine, 2022, Volume 15: 4339-4356.
- [28] CAI J, SHEN C, YANG T, et al. MRI-based radiomics assessment of the imminent new vertebral fracture after vertebral augmentation[J/OL]. European Spine Journal, 2023[2023-09-13].

(收稿日期: 2023-12-06)

(校对编辑: 姚丽娜)