

· 影像组学专题 ·

纹理分析用于心肌淀粉样变性和肥厚型心肌病鉴别诊断的可行性研究

江舒, 张古沐阳, 王怡宁, 孙昊, 薛华丹, 金征宇

【摘要】 目的:评价磁共振成像结合纹理分析技术对心肌淀粉样变性与肥厚型心肌病的鉴别诊断价值。**方法:**经心内膜活检证实的心肌淀粉样变性轻链型(CA)患者 18 例及经临床确诊的肥厚型心肌病患者 18 例,均采用 3.0T MR 标准化扫描获得电影序列图像,使用 TexRad 软件对所有患者左心室中段两腔短轴位图像进行取样分析,选择不同的空间缩放因子(SSF,取值为 0 和 2~6),获得在不同纹理过滤尺度下代表纹理特征的 5 个参数值(包括均值、标准差、峰度、偏度、熵值),采用 Mann-Whitney U 检验进行组间比较,并使用 ROC 曲线评估各参数的诊断效能。**结果:**心肌淀粉样变性和肥厚型心肌病的熵值、峰度和偏度间的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。诊断心肌淀粉样变性 ROC 曲线分析结果显示,SSF=3 时取熵值 ≥ 2.68 ,诊断淀粉样变性的曲线下面积最大(0.87),诊断敏感度 87.2%,特异度为 90.9%、符合率为 88.0%。**结论:**纹理分析可用于心肌淀粉样变性和肥厚型心肌病的鉴别诊断,相比传统鉴别方法具有无需使用对比剂且缩短检查时间的优势。

【关键词】 纹理分析; 磁共振成像; 淀粉样变性; 肥厚型心肌病

【中图分类号】 R542.2; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)12-1225-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.12.004

Feasibility study of myocardial texture analysis to differentiate between hypertrophic and amyloid cardiomyopathies JIANG Shu, ZHANG Gu-muyang, WANG Yi-ning, et al. Department of Radiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective: To investigate whether texture analysis can be used to differentiate hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and cardiac amyloidosis (CA) on MR images. **Methods:** Eighteen patients with CA and 18 patients with HCM were included in this study. Patients with CA were all confirmed by myocardial biopsy, and patients with HCM met the diagnostic criteria. All the patients had 3.0T magnetic resonance imaging before diagnosis. Texture analysis using a filtration-histogram technique was performed using research software algorithm (TexRad) on end-diastolic frame of a mid short axis cine image. Five parameters (including mean, standard deviation, entropy, kurtosis and skewness) of texture feature were extracted using different value of spatial scale filter (SSF) between 0 and 6. **Results:** There were significant differences in entropy, skewness and kurtosis between HCM group and CA group. Receiver operation characteristic curve analysis showed that when entropy value of the septum segment of the LV wall > 2.68 at medium texture scale (SSF=3), there was the biggest AUC of 0.87 for identification of CA from HCM ($P < 0.001$), the sensitivity was 87.2%, specificity was 90.9%, and accuracy was 88.0%. **Conclusion:** TA of conventional cine images may complement conventional myocardial MR imaging to differentiate between hypertrophic and amyloid cardiomyopathies.

【Key words】 Texture analysis; Magnetic resonance imaging; Amyloidosis; Hypertrophic cardiomyopathy

左心室肥厚是不良心血管事件的重要危险因素并与死亡率相关^[1]。心肌淀粉样变性(cardiac amyloidosis, CA)和肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)均可表现为左心室增厚。临床上 CA 虽为少见病,但患者心脏受累较常见,是引起患者死亡的主要原因^[2]。CA 患者的预后较 HCM 患者差得

多,既往文献报道 CA 出现限制性心衰后中位生存期小于 6 个月^[3]。 β 受体阻滞剂是 HCM 的一线治疗药物,却是 CA 患者的禁忌药物,因此正确诊断并选择适当的治疗策略对于这两类疾病患者的预后至关重要。传统心脏磁共振成像对这两种疾病的鉴别主要基于钆对比剂延迟增强(late gadolinium enhancement, LGE)表现的差异,特征性的强化形式可提供一定的诊断帮助,但不典型的 LGE 强化形式以及肾功能不全患者一定程度上限制了 LGE 技术的应用,因此我们尝试使用纹理技术对未增强的磁共振电影序列图像进行分析。

纹理分析技术是近 2 年发展起来的新兴技术,通过专用软件量化分析肉眼无法分辨的组织灰度的差

作者单位: 100730 北京,中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院放射科(江舒,张古沐阳,王怡宁,孙昊,薛华丹,金征宇); 224001 江苏,江苏省盐城市第一人民医院磁共振室(江舒)

作者简介: 江舒(1984—),女,江苏盐城人,硕士,主治医师,主要从事心血管影像诊断工作。

通讯作者: 王怡宁, E-mail: wangyining@pumch.cn

基金资助: 科技部“十三五”国家重点研发计划项目子课题(2016YFC1300402); 2017 年度北京市科技新星计划交叉学科合作课题(Z171100001117136); 国家自然科学基金面上项目(81471725)

异,实现对组织不同纹理特征的定量或定性描述^[4]。既往多个文献已证实纹理分析技术在乳腺、肺、肾脏以及脑部恶性肿瘤的鉴别诊断中有一定价值^[5-11],因此本研究旨在探讨磁共振图像的纹理分析是否可用于心肌淀粉样变性和肥厚型心肌病的鉴别诊断。

材料与方法

1. 基本临床资料

本研究已获得机构伦理审查委员会的批准,且所有入组成员签署了知情同意书。2015 年 1 月—2016 年 4 月就诊于北京协和医院、怀疑淀粉样变性或肥厚型心肌病的患者共 219 例,按严格流程入组,具体流程见图 1。排除标准:肾功能不全($eGFR<30\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$)及有磁共振检查禁忌证(包括金属植入、幽闭恐惧症)的患者。所有 CA 患者均为心内膜活检光镜下证实淀粉样物质沉积于心内膜下、心肌间质、血管壁内及管壁周围,HE 染色为粉染无定形物,刚果红染色呈阳性,偏振光下呈苹果绿双折射。最终 18 例患者纳入 CA 组,均为原发性 CA。其中男 10 例,女 8 例,年龄 43~76 岁,平均 55 岁。18 例符合 HCM 诊断标准^[12]的患者最终纳入 HCM 组,其中男 12 例,女 6 例,年龄 25~53 岁,平均 53 岁。

2. 图像采集

使用 Siemens Magnetom Skyra 3.0T 磁共振扫描仪(最大梯度场 45 mT/m,最大梯度切换率 200 mT/m·ms)对所有入组患者进行标准流程心脏磁共振成像检查。数据采集使用 18 单元体部矩阵线圈和一个 32 单元的脊柱阵列线圈,使用 MR 兼容无线矢量 4 导联向量心电图板。在多次屏气下采用心电图门控 2D 稳态自由进动序列采集获得电影序列图像,包括 2 腔、3 腔、4 腔长轴位及 10~12 层心室短轴位 2 腔图像,扫描范围自左心室基底至心尖部。主要扫描参数:TR 3.3 ms,TE 1.43 ms,翻转角 55°~70°,体素大小 1.6 mm×1.6 mm×6.0 mm,时间分辨率 45.6 ms,带宽 962 Hz/Pixel。

3. 图像处理

将 MRI 原始图像至 GE 工作站,由两位心血管影

像阅片经验分别达 5 年及 10 年的高年资放射科医师进行双盲法阅片,意见不一致时经商议达成一致意见。选择不同的纹理过滤尺度,即空间尺度因子(spatial scaling factor,SSF),利用直方图来分析兴趣区在不同过滤尺度下的纹理特征,相关参数主要有 5 个:均值(mean)指感兴趣区内所有像素灰度的平均值;标准差(standard deviation,SD)为数据偏离平均值的程度;偏度(skewness)反映数据分布的对称性;峰值(kurtosis)为数据分布的峰值;熵值(entropy)反映组织的不规则度或复杂度。

使用 TexRad 软件进行数据分析。在所有患者左室中段电影序列图像上选择 5 个感兴趣区,分别为全心(ROI-0)、室间隔(ROI-1)及左室前壁(ROI-2)、侧壁(ROI-3)和下壁(ROI-4)。所有患者采用统一测量方法及标准:ROI-0 使用“polygon 功”能进行勾勒,范围包括两腔短轴图像上的左室心肌;其它 ROI 使用“ellipse”功能分别在对应节段中央位置勾画直径 2mm 的 ROI。ROI 的勾画需避开心肌边缘区域及血池以避免噪声及容积效应的影响。对所有心肌取样区进行分析,分别获得在不同 SSF 下的 5 个纹理特征参数值。

4. 统计分析

使用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,纹理特征参数使用中位数和四分位数间距来表示。使用非参数 Mann-Whitney U 检验评价 CA 组和 HCM 组的各项纹理参数的差异。使用受试者工作特征曲线(receiver operation characteristic curve,ROC)对纹理参数的诊断效能进行分析,根据最大约登指数计算出鉴别两种病变的最佳阈值及相应的诊断敏感度、特异度及符合率。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本临床特征比较

CA 和 HCM 患者的基本临床资料见表 1。

表 1 两组患者的基本临床资料

指标	CA	HCM	P 值
性别(男/女)	10/8	12/6	0.68
年龄(岁)	56±2	53±3	0.79
室间隔厚度(mm)	13.4±3.1	19.6±5.4	0.00
左心室射血分数(%)	63.6±12.4	69.0±10.3	0.64
左心室舒张末期容积(mL/m^2)	56.2±13.6	65.0±18.5	0.02
左心室收缩末期容积(mL/m^2)	21.7±8.6	20.7±12.3	0.82
左心房容积 LAV(mL)	58.6±13.1	56.0±28.1	0.13
左心室心肌质量指数(g/m^2)	104.98±12.7	113.4±36.1	0.09

两组患者年龄、性别的差异无统计学意义。HCM 组的室间隔厚度和左心室舒张末期容积均高于 CA 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。HCM 组的左心室射血分数、左心室收缩末期容积和左心室心肌质量指数均高于 CA 组,左心房容积低于 CA 组,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。



图 1 患者入组流程图。

2. 两组中纹理参数的比较

两组 36 例患者共 180 个取样区的纹理参数在不同过滤条件下的测量结果见表 2~3。在 SSF=0 和 2~6 条件下,CA 组室间隔和侧壁的熵值高于 HCM 组,CA 组室间隔的峰度高于 HCM 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。在 SSF=0 和 2~5 时,CA 组侧壁的峰度高于 HCM 组,室间隔的偏度低于 HCM 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

在各纹理条件下(SSF=0~6),两组间各部位的均值和标准差这两项纹理参数的差异均无统计学意义($P>0.05$),两组间前壁和全心的各项纹理参数间的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3. ROC 曲线分析

当 SSF=3 时,室间隔熵值的阈值取 2.68 时,诊断淀粉样变性的 AUC 下面积最大(图 2),95% CI 为 0.87 ± 0.09 ($P<0.001$),相应的诊断敏感度为 87.2%、特异度为 90.9%、符合率为 88.0%。

讨 论

心肌淀粉样变性临床上较罕见,患者预后极差,病死率高,影像学上缺乏对其足够的认识,易误诊为相对常见的肥厚型心肌病,而正确诊断和治疗对于患者的预后非常重要。心内膜活检是诊断 CA 的“金标准”,但其作为一项有创性的检查方法不容易被患者接受;且淀粉样物质的沉积不均,存在因活检部位取样误差而致假阴性的可能^[13]。MR LGE 成像在 CA 和 HCM 的鉴别诊断中有重要价值,特征性的强化形式可提供诊断信息,但有 12% 的 CA 可表现为 HCM 常见的斑片状延迟强化,且弥漫性延迟强化可因缺乏与正常心肌组织的对比而存在被漏诊的可能。肾功能不全患者和不典型的强化方式一定程度上限制了 LGE 技术的应用。

纹理分析通过选择不同的过滤条件(SSF=0 代表

无过滤,SSF=2 代表精细纹理尺度,SSF=3~5 代表中等纹理尺度,SSF=6 代表粗糙纹理尺度)来综合分析病灶的特征。精细纹理表现正常解剖结构,中等和粗糙纹理则表现有重要的生物学意义的结构,可突显组织的生物学异质性,多种参数的分析实现对组织的纹理特征进行客观量化。磁共振纹理分析在心肌病变方面的应用很少,既往文献曾尝试应用超声图像纹理特征对 CA 和 HCM 进行比较,但并未给出定量诊断界值^[14],且超声机器设置、传感器变化、介入组织和灰度处理图类型等都可能影响心肌组织定量分析参数值^[15-16];操作者依赖性、声窗的局限性以及不能对组织特征进行精细的量化也限制了超声图像纹理分析的客观性和敏感性。与超声相比,3.0T 磁共振的图像分辨率更高,成像参数稳定。本组研究结果显示,在多种过滤条件下,CA 与 HCM 的熵值、偏度和峰度的差异均有统计学意义,这 3 项参数可应用于两者的鉴别诊断。且中等纹理过滤条件下(SSF=3),室间隔熵值是鉴别两者效能的最好参数,敏感度和特异度分别达到 87.2%和 90.9%。CA 患者室间隔和心室侧壁的熵值高于 HCM 患者,提示在生物学异质性方面,CA 患者的室间隔及侧壁部位的心肌组织较 HCM 患者的不规则

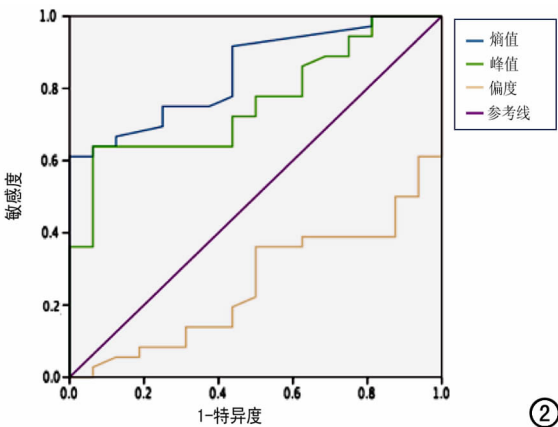


图 2 纹理特征参数鉴别 CA 与 HCM 的 ROC 曲线。

表 2 不同纹理过滤尺度下两组患者左心室侧壁的纹理参数值

SSF	熵值			峰值		
	CA	HCM	P 值	CA	HCM	P 值
0	2.57(1.95, 3.00)	1.77(1.39, 1.95)	<0.001	-0.62(-1.00, 0.02)	-1.07(-1.46, -0.86)	<0.001
2	2.19(1.79, 2.55)	1.58(1.34, 1.91)	<0.001	-0.52(-0.90, -0.32)	-1.12(-1.50, -0.95)	<0.001
3	2.72(1.95, 3.04)	1.68(1.39, 2.00)	<0.001	-0.52(-1.08, -0.05)	-0.98(-1.49, -0.77)	<0.001
4	2.70(1.95, 3.00)	1.68(1.39, 2.00)	<0.001	-0.53(-0.79, -0.27)	-1.14(-1.45, -0.91)	<0.001
5	2.79(1.95, 3.02)	1.79(1.39, 2.04)	<0.001	-0.41(-0.98, -0.05)	-1.08(-1.37, -0.93)	0.020
6	2.72(1.95, 3.14)	1.79(1.39, 1.94)	<0.001	-0.67(-0.96, -0.03)	-0.91(-1.43, -0.19)	0.070

表 3 不同纹理过滤尺度下两组患者室间隔的纹理参数值

SSF	熵值			偏度			峰度		
	CA	HCM	P 值	CA	HCM	P 值	CA	HCM	P 值
0	2.12(1.74, 2.44)	1.79(1.56, 1.96)	0.007	-0.22(-0.25, 0.37)	0.14(1.56, 1.96)	0.043	0.00(-0.76, 0.91)	-0.91(-1.43, -0.19)	0.005
2	2.75(2.05, 3.08)	1.79(1.57, 2.19)	<0.001	-0.33(-1.28, 0.44)	0.10(-0.55, 1.96)	0.037	-0.11(-0.78, 0.88)	-0.81(-1.16, -0.55)	0.002
3	2.82(2.08, 3.07)	1.79(1.79, 2.26)	<0.001	-1.16(-1.62, -0.60)	-0.67(-0.96, -0.03)	0.006	0.32(-0.77, 1.82)	-0.76(-1.25, -0.40)	0.003
4	2.93(2.11, 3.21)	1.79(1.57, 2.30)	<0.001	-0.83(-1.16, -0.52)	-0.28(-0.82, -0.10)	0.013	-0.23(-0.82, 0.67)	-1.25(-1.47, -0.55)	<0.001
5	2.99(2.11, 3.29)	1.79(1.64, 2.24)	<0.001	-0.62(-0.95, -0.41)	-0.21(-0.60, 0.29)	0.012	-0.53(-0.88, 0.17)	-1.05(-1.32, -0.68)	0.006
6	2.94(2.11, 3.30)	1.79(1.79, 2.15)	<0.001	-0.52(-0.90, -0.32)	-0.42(-0.58, -0.27)	0.120	-0.74(-0.92, -0.10)	-1.11(-1.27, -0.72)	0.007

度更高。推测是因为室间隔是 HCM 最常累及的部位,也是两种疾病累及的主要部位不同所致。既往的肿瘤影像研究认为病变的异质性反映了组织结构的变化,并与潜在的生物学变化相关,包括缺氧、细胞浸润、血管生成、甚至是基因表达^[17-21]。虽然两种疾病均可表现为类似的左室心肌肥厚,但心肌的病理改变并不相同。心肌淀粉样变性被认为是心肌间质性疾病的典型,淀粉样变性患者的尸检证实其主要病理改变是淀粉样蛋白在细胞间隙弥漫浸润,导致细胞外间隙增大,而心肌纤维化成分仅占 1.3%。最近的一项对于淀粉样变性的分型研究结果显示,轻链型淀粉样变性的病理改变不仅有心肌细胞的毒性水肿,还有细胞外间隙的显著增大^[22]。而肥厚型心肌病主要是由于心肌细胞的肥大、心肌纤维化及微循环障碍导致的心肌肥厚^[12]。

本研究有一定的局限性:①研究的样本量较小;②本研究所研究的心肌淀粉样变性均为轻链型,其它类型的淀粉样变性是否适用仍需要进一步研究;③仅对左室中段心肌进行分析,虽为常规研究方法,但有忽略其它部位病灶的可能。

综上所述,磁共振纹理分析技术对于 CA 和 HCM 具有鉴别诊断价值,可使两病的影像学评价更完善,实现了对肾功能不全患者的评估,并在一定程度上缩短了检查时间。

参考文献:

- [1] Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study[J]. N Engl J Med, 1990, 322(22): 1561-1566.
- [2] Obici L, Perfetti V, Palladini G, et al. Clinical aspects of systemic amyloid disease[J]. Biochim Biophys Acta, 2005, 1753(1): 11-22.
- [3] Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, et al. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(22): 2101-2110.
- [4] Tourassi GD. Journey toward computer-aided diagnosis: role of image texture analysis[J]. Radiology, 1999, 213(2): 317-320.
- [5] Bayanati H, Thornhill RE, Souza CA, et al. Quantitative CT texture and shape analysis: can it differentiate benign and malignant mediastinal lymph nodes in patients with primary lung cancer[J]. Eur Radiol, 2015, 25(2): 480-487.
- [6] Ravanelli M, Farina D, Morassi M, et al. Texture analysis of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) on contrast-enhanced computed tomography: prediction of the response to the first-line chemotherapy[J]. Eur Radiol, 2013, 23(12): 3450-3455.
- [7] Juntu J, Sijbers J, De Backer S, et al. Machine learning study of several classifiers trained with texture analysis features to differentiate benign from malignant soft-tissue tumors in T₁-MRI images[J]. J Magn Reson Imaging, 2010, 31(3): 680-689.
- [8] Gibbs P, Turnbull LW. Textural analysis of contrast-enhanced MR images of the breast[J]. Magn Reson Med, 2003, 50(1): 92-98.
- [9] Mahmoud-Ghoneim D, Toussaint G, Constans JM, et al. Three dimensional texture analysis in MRI: a preliminary evaluation in gliomas[J]. Magn Reson Imaging, 2003, 21(9): 983-987.
- [10] Ganeshan B, Abaleke S, Young RC, et al. Texture analysis of non-small cell lung cancer on unenhanced computed tomography: initial evidence for a relationship with tumour glucose metabolism and stage[J]. Cancer Imaging, 2010, 10(1): 137-141.
- [11] Zhang GMY, Sun H, Shi B, et al. Differentiating pheochromocytoma from lipid-poor adrenocortical adenoma by CT texture analysis: feasibility study[J/OL]. Abdom Radiol (NY), 2017. DOI: 10.1007/s00261-017-1118-3.
- [12] Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(9): 1687-713.
- [13] Kwong RY, Falk RH. Cardiovascular magnetic in cardiac amyloidosis[J]. Circulation, 2005, 111(1): 122-124.
- [14] Chandrasekaran K1, Aylward PE, Fleagle SR. Feasibility of identifying amyloid and hypertrophic cardiomyopathy with the use of computerized quantitative texture analysis of clinical echocardiographic Data[J]. J Am Coll Cardiol, 1989, 13(4): 832-840.
- [15] Stuhlmuller JE, Skorton DJ, Burns TL, et al. Reproducibility of quantitative backscatter echocardiographic imaging in normal subject[J]. Am J Cardiol, 1992, 69(5): 542-546.
- [16] Stuhlmuller JE, Fleagle SR, Burns TL, et al. Effects of instrument adjustments on quantitative echocardiographic gray level texture measures[J]. J Am Soc Echocardiogr, 1991, 4(6): 533-540.
- [17] Hayano K, Tian F, Kambadakone AR, et al. Texture analysis of non-contrast-enhanced computed tomography for assessing angiogenesis and survival of soft tissue sarcoma[J]. J Comput Assist Tomogr, 2015, 39(4): 607-612. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000239
- [18] Tian F, Hayano K, Kambadakone AR, et al. Response assessment to neoadjuvant therapy in soft tissue sarcomas: using CT texture analysis in comparison to tumor size, density, and perfusion[J]. Abdom Imaging, 2015, 40(6): 1705-1712.
- [19] Dang M, Lysack JT, Wu T, et al. MRI texture analysis predicts p53 status in head and neck squamous cell carcinoma[J]. AJNR, 2015, 36(1): 166-170.
- [20] Ganeshan B, Goh V, Mandeville HC, et al. Non-small cell lung cancer: histopathologic correlates for texture[J]. Radiology, 2013, 266(1): 326-336.
- [21] Gumuyang Zhang, Hao Sun, Bing Shi, et al. Quantitative CT texture analysis for evaluating histologic grade of urothelial carcinoma[J]. Abdom Radiol (NY), 2017, 42(2): 561-568.
- [22] Fontana M1, Banypersad SM1, Treibel TA. Differential myocyte responses in patients with cardiac transthyretin amyloidosis and light-chain amyloidosis: a cardiac MR imaging study[J]. Radiology, 2015, 277(2): 388-397.