

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.15.009

• 临床研究 •

基于 X 线图像的膝关节周围原发性骨肿瘤辅助诊断的机器学习模型研究 *

何方舟¹ 牛 凯² 唐 顺¹ 张熠丹¹ 谢 璐¹ 王冀川¹ 夏楚黎²

赵志庆¹ 贺志强² 郭 卫^{1Δ}

(1 北京大学人民医院骨肿瘤科 北京 100044; 2 北京邮电大学信息与通信工程学院 北京 100876)

摘要 目的:开发机器学习模型,并评估其在膝关节周围原发性骨肿瘤诊断方面的准确性。**方法:**本文将深度卷积神经网络(DCNN)这一深度学习方法应用于膝关节 X 线图像的影像组学分析,探讨其辅助诊断膝关节周围原发性骨肿瘤的临床价值。**结果:**该深度学习模型在区分正常与肿瘤影像方面展现出优异的诊断准确性,使用 DCNN 模型进行 5 轮测试的总体准确性为 (99.8±0.4)%,而阳性预测值和阴性预测值分别为 (100.0±0.0)%和 (99.6±0.8)%,各个数据集的曲线下面积(AUC)分别为 0.99、1.00、1.00、1.0 和 1.0,平均 AUC 为 (0.998±0.004);进一步使用 DCNN 模型进行了 10 轮测试显示其在区分良性与恶性骨肿瘤方面的总体准确性为 (71.2±1.6)%,且达到了强阳性预测值 (91.9±8.5)%,各个数据集的 AUC 分别为 0.63、0.63、0.58、0.69、0.55、0.63、0.54、0.57、0.73、0.63,平均 AUC 为 (0.62±0.06)。**结论:**本文是首个将人工智能技术应用于骨肿瘤诊断的 X 线图像影像组学分析方面的研究,人工智能影像组学模型能够帮助医生自动地快速筛查骨肿瘤,确定良性或恶性肿瘤时,阳性预测值较高。

关键词:骨肿瘤;机器学习;诊断

中图分类号:R738.1;R445 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)15-2842-06

Study on Machine Learning Model of Primary Bone Tumor Around Knee Joint Assisted Diagnosis Based on X-ray Images*

HE Fang-zhou¹, NIU Kai², TANG Shun¹, ZHANG Yi-dan¹, XIE Lu¹, WANG Ji-chuan¹, XIA Chu-li²,

ZHAO Zhi-qing¹, HE Zhi-qiang², GUO Wei^{1Δ}

(1 Department of Bone Oncology, Peking University People's Hospital, Beijing, 100044, China;

2 School of Information and Communication Engineering, Beijing University of Posts and Telecommunications, Beijing, 100876, China)

ABSTRACT Objective: Develop a machine learning model, and to evaluate its accuracy in the diagnosis of primary bone tumor around the knee joint. **Methods:** In this paper, the deep learning method of deep convolutional neural network (DCNN) was applied to the imagomics analysis of knee X-ray images, its clinical value in assisting the diagnosis of primary bone tumor around the knee joint were explored. **Results:** The deep learning model showed excellent diagnostic accuracy in differentiating normal images from tumor images. The overall accuracy of 5 rounds of testing using the DCNN model was (99.8±0.4)%, while the positive predictive value and negative predictive value were (100.0±0.0)% and (99.6±0.8)% respectively. The area under the curve (AUC) of each dataset was 0.99, 1.00, 1.00, 1.0 and 1.0 respectively, average AUC was (0.998±0.004). A further 10 rounds of testing using the DCNN model showed an overall accuracy of (71.2±1.6)% in differentiating benign from malignant bone tumors, and a strong positive predictive value (91.9±8.5)% was achieved in differentiating benign and malignant bone tumor, the AUC of each dataset was 0.63, 0.63, 0.58, 0.69, 0.55, 0.63, 0.54, 0.57, 0.73, 0.63 respectively, average AUC was (0.62±0.06). **Conclusion:** This is the first study on the application of artificial intelligence technology in the imaging analysis of X-ray images for bone tumor diagnosis, Artificial intelligence imaging models can help doctors to automatically and quickly screen bone tumors and identify benign or malignant tumors, with a high positive predictive value.

Key words: Bone tumor; Machine learning; Diagnosis

Chinese Library Classification(CLC): R738.1; R445 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)15-2842-06

前言

原发性骨肿瘤占人类肿瘤的 0.2%, 每年发病率约为每百万人口 20 例^[1]。这些肿瘤通常会对骨骼结构造成破坏,从而导

* 基金项目:北京市自然科学基金项目(7182172)

作者简介:何方舟(1991-),男,博士,住院医师,研究方向:骨肿瘤,E-mail: hzfmscs@126.com

Δ 通讯作者:郭卫(1958-),男,博士,主任医师,研究方向:骨肿瘤,E-mail: bonetumor@163.com

(收稿日期:2021-03-21 接受日期:2021-04-15)

致患者长期功能障碍和生活质量下降^[2,3]。目前,包括辅助化疗和保肢手术在内的多模式疗法被认为是骨肉瘤和尤文氏肉瘤等大多数可切除原发性骨肿瘤的标准治疗方法,而辅助化疗与靶向治疗还有助于治疗一些不可切除肿瘤的病例^[4,5]。恶性骨肿瘤的早期发现与诊断对预防远处转移以及提高患者保肢率、生存率和生活质量而言至关重要。目前,X线图像检查仍是最常用的诊断原发性骨肿瘤的影像工具^[6,7]。然而,由于原发性骨肿瘤的低发病率、组织学亚型的复杂性和影像学特征的多样性,仅靠平片诊断的准确性有限,通常需要使用CT、MRI这样更新但更贵的技术来确认在平片上看到的疑似病灶^[8]。基层医生在骨肿瘤X线图像解读方面的有限知识是造成骨肿瘤误诊、延误诊断的常见因素^[9]。提高X线图像筛查诊断的准确性对原发性骨肿瘤的早期发现或排除而言至关重要。

医疗领域采用机器学习等人工智能正在迅速增加^[10,11]。近期的一些影像组学特征分析通过深度卷积神经网络(DCNN)可更加有效且准确地诊断疾病、预测预后并评估靶向治疗的潜在疗效^[12]。例如,Olczak^[13]等人将5个公开可用的深度学习网络作为诊断工具,并准确诊断出83%的骨折情况,这与资深骨科

医生的准确性相当。Fave^[14]等人设计了一个使用影像组学分析的预后模型,并证明了放疗结束时测出的CT影像纹理强度能够有效区分III期非小细胞肺癌的高风险与低风险患者。本研究开发了一种机器学习模型,评估了其在膝关节周围原发性骨肿瘤诊断方面的性能,并分析了这一模型区分良性与恶性骨肿瘤的能力,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究回顾性分析2014年3月至2015年12月我院收治的发病部位为股骨远端、胫骨近端或腓骨近端的原发性骨肿瘤患者的临床资料。两位经验丰富的病理学医师评估了活检或切除标本,并提供了肿瘤的组织学诊断。本研究中患有恶性、良性肿瘤的患者分别为180例和80例,分析使用了治疗前各种病灶的正位片,此外还从我院影像系统提取了260张充分确认过的正常膝关节的正位片作为正常对照,三组受试者的性别比较无差异($P>0.05$),见表1。本研究先以DICOM格式提取影像,之后将其转为JPEG格式用于进一步分析。

表1 三组受试者的一般资料
Table 1 General information of three groups of subjects

General data	Malignant tumor (n=180)	Benign tumor (n=80)	Normal (n=260)	χ^2/F	P
Age(years)	24.5± 17.8	29.4± 16.3	36.1± 15.6	16.231	0.000
Gender				1.533	0.084
Male	88(48.9%)	41(50.6%)	122(46.9%)		
Female	92(51.1%)	39(49.5%)	138(53.1%)		
Position		/		5.971	0.000
Distal femur	91(50.6%)	29(36.3%)			
Proximal tibia	76(42.2%)	43(53.8%)			
Proximal fibula	13(7.2%)	8(10.0%)			
Pathological type		/		6.322	0.000
	Osteosarcoma 133(73.9%)	Giant cell tumor 36(45.0%)			
	Chondrosarcoma 20(11.1%)	Non ossifying fibroma 15(18.8%)			
	Ewing sarcoma 5(2.8%)	Chondroma 10(12.5%)			
	Other 22(12.2%)	Other 19(23.8%)			

1.2 影像预处理与试验设计

先对数据集进行了预处理,并将520张X线图像影像分入了训练与测试集。由于影像亮度不同,在提取特征前先将X线图像影像转成了灰度图像。DCNN在诸多领域的影像分类上都取得了巨大的成功^[15-17]。与支持向量机相比,DCNN可以自动提取图像特征^[18]。本研究使用34层的深度残差网络(ResNet34)从X线图像中自动提取了多个特征并加以分类^[19]。ResNet的优势是利用残差块解决网络深度增加造成的网络退化问题。浅层提取的特征通过残差块传输到深层,见图1。每个残差块均由两个卷积层构成,并且这里使用的ResNet模块由16个残差块组成,可以用(1)和(2)表示^[19]。(1): $y_i=h(x_i)+F(x_i,W_i)$;
(2): $x_{(i+1)}=f(y_i)$ 。其中, x_i 和 $x_{(i+1)}$ 是第*i*个残差单元的输入和输出; F

是残差函数; W_i 是该单元的一组权重和偏倚参数, f 是线性整流函数(ReLU)。本研究采用训练集训练了ResNet34模型,并用模型结果将测试集中每个图像进行分类,并计算分类的准确率。PyTorch深度学习框架被用于部署DCNN模型。为了将图像数量有限造成的准确性波动降至最低,本研究进行了5折交叉验证,每组试验都计算了受试者工作特征曲线(ROC)的准确性以及曲线下面积(AUC)。

1.3 统计学方法

采用SPSS22.0进行所得数据的统计分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)进行表示,比较用t检验。计数资料以率表示,比较采用卡方检验,多组间比较采用方差分析,以ROC曲线探讨DCNN辅助诊断膝关节周围原发性骨肿瘤的临床价值,检测标准设置

为 $\alpha=0.05$ 。

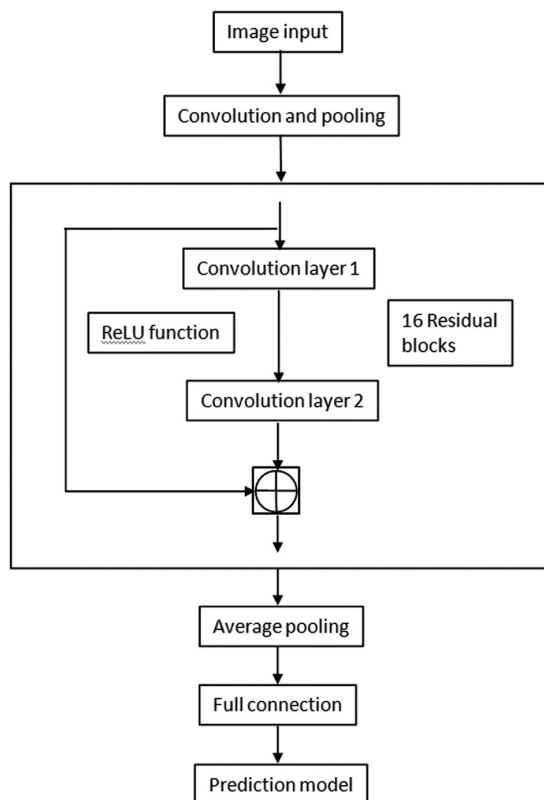


图1 DCNN方法的特征提取与预测流程图

Fig. 1 Flowchart of feature extraction and prediction of DCNN method
Note: in the DCNN model, first of all, the convolution of the input image and pooling operation, then can use the features in the shallow to the deep 16 residual extracts multiple features of the input image, then USES the average pooling operation simplifies the features extracted from the upper, and eventually will average pooling layer output transmission to a fully connected, to get the final forecast.

2 结果

2.1 膝关节的代表性 X 线图像以及良恶性肿瘤的 X 线片

包括没有骨肿瘤的 260 张 " 正常图像 " 和有骨肿瘤的 260 张 " 肿瘤图像 " 在内的 520 张膝关节正位片被随机分为五组。每组均由 52 张正常图像(图 2a)和 52 张肿瘤图像构成。每组 52 张肿瘤图像中均包括 36 张恶性(图 2b-d)和 16 张良性(图 2e-g)肿瘤图像。

2.2 DCNN 模型进行骨肿瘤诊断

使用 DCNN 模型进行了 5 轮测试,目的是评价模型鉴别 " 正常图像 " 和 " 肿瘤图像 " 的能力,以检验其在骨肿瘤诊断方面的效力。在将每 1 组用作测试集时,其他 4 组被用作训练集。最终得到了 5 个不同的诊断准确性数值。DCNN 分类器极为准确,5 轮测试中的 4 轮都体现出 100% 的骨肿瘤诊断准确性。只有 1 轮测试中的 1 张正常图像误诊了。总体准确性达到了 $(99.8 \pm 0.4)\%$, 而阳性预测值和阴性预测值分别为 $(100.0 \pm 0.0)\%$ 和 $(99.6 \pm 0.8)\%$, 结果详见表 2。除准确性之外,本研究还将 AUC 用作机器学习的性能测量值。各个数据集的 AUC 分别为 0.99 (95%置信区间, 0.981-1.000)、1.00 (95%置信区间, 1.000-1.000)、1.00 (95%置信区间, 1.000-1.000)、1.0 (95%置信区间, 1.000-1.000) 和 1.0 (95%置信区间, 1.000-1.000), 平均 AUC 为 (0.998 ± 0.004) , 见图 3。

2.3 DCNN 模型进行良性与恶性肿瘤区分

本研究评价了 DCNN 在区分良性与恶性肿瘤方面的能力。每组都包括了 36 张恶性和 16 张良性肿瘤图像。在每轮测试中,5 组中的 3 组被指定为训练数据集, 而其他 2 组则被指定为测试数据集。使用 DCNN 模型进行了 10 轮 ($C_5^2=10$) 测试, 结果详见表 3。总体准确性为 $(71.2 \pm 1.6)\%$, 在区分良性与恶性骨肿瘤方面达到了强阳性预测值 $(91.9 \pm 8.5\%)$, 平均 AUC 为 (0.62 ± 0.06) , 见图 4。

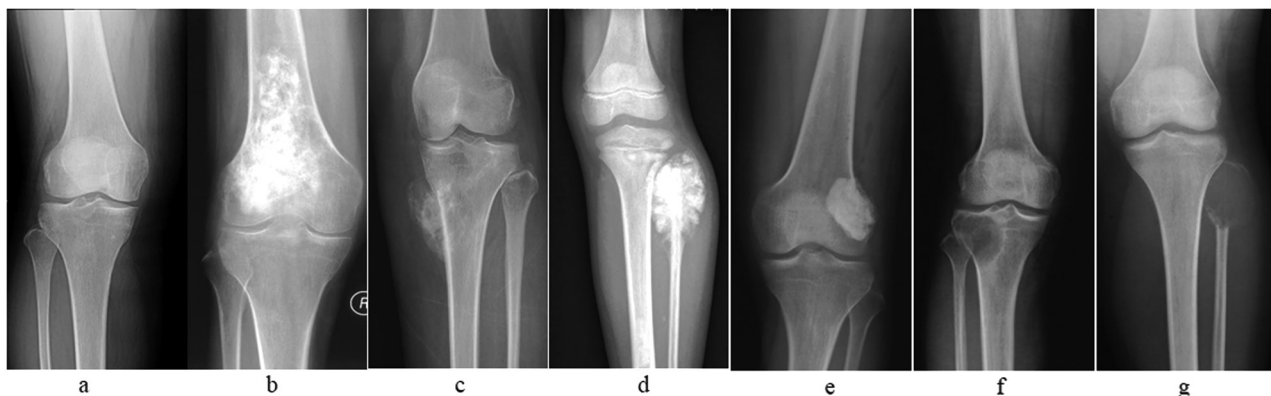


图2 膝关节的代表性 X 线图像以及良恶性肿瘤的影像学图像

Fig. 2 Typical x-ray images of the knee joint and imaging images of benign and malignant tumors

Note: a: X-ray of the normal knee joint. b-d: X-ray films of malignant tumor in distal femur (b), proximal tibia (c) and proximal fibula (d). e-g: X-ray films of benign tumor of the distal femur (e), proximal tibia (f) and proximal fibula (g).

3 讨论

本研究通过分析影像学特征证明了一种新开发的人工智能模型在骨肿瘤诊断方面的高准确性,并随后计算了该模型

在区分良性和恶性骨肿瘤方面的效力。据我们所知,这是首个证明可将人工智能用于基于 X 线图像的骨肿瘤诊断方面的研究。

大多数基层医疗机构都能以低廉的价格快捷地提供对骨病灶筛查极具价值的 X 线图像^[20,21]。目前,在进行影像学研究

所需的影像数量方面存在争议。相关研究已证明了很可能通过数十张甚至数百 CT 或 MR 影像的机器学习实现中等的诊断准确性或预测价值^[22]。在将样本量扩大到数千乃至数万张图像后预计会得到更加可靠的结果^[23]，如果检测有着较高的准确

性，较小的样本量对于原发性骨肿瘤等罕见病来说则可以接受。本项研究虽然只纳入了 520 张图像，但 DCNN 模型在区分骨肿瘤图像与正常 X 线图像方面达到了极高的准确性(>99%)。

表 2 DCNN 方法诊断骨肿瘤的结果

Table 2 Results of DCNN in the diagnosis of bone tumor

5 rounds of testing	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)	Overall accuracy (%)
1	100.0	98.1	99.0
2	100.0	100.0	100.0
3	100.0	100.0	100.0
4	100.0	100.0	100.0
5	100.0	100.0	100.0
Summary	100.0± 0.0	99.6± 0.8	99.8± 0.4

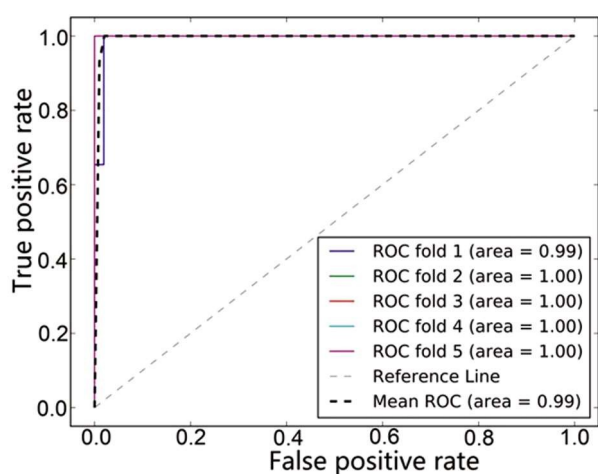


图 3 DCNN 方法用于膝关节周围骨肿瘤诊断的 ROC 曲线

Fig.3 ROC curve of DCNN method in the diagnosis of bone tumor around the knee joint

该模型没能证明在研究的 260 张图像内准确区分良性与恶性骨肿瘤的能力，这可能是良性或恶性骨肿瘤组内存在显著的影像学差异造成的。然而 DCNN 方法可以得出高阳性预测值，这表示筛查过程错过恶性病灶几率低，依此而指导 CT、MR 和活检等进一步检测。通过这种方式，该方法可用于指导临床决策管理。

AUC 是评估机器学习模型效力的关键指标，但是由于目标不同，各种临床研究之间的这一指标差异极大^[24-26]。就诊断用途而言，最佳 AUC 结果应优于或等同于研究领域的专家，否则其可能不适用于临床应用。在筛选大量图像时可以接受略低于专家水平的 AUC，这样可能会减轻影像学家的劳动强度。在预测用途中，需要约为 60-70% 的最低 AUC 才能证明机器学习模型的中等预测价值^[27]。本研究中，虽然 DCNN 模型在根据 X 线图像诊断骨肿瘤时实现了非常好的准确性，但这种模型在区分

表 3 DCNN 方法区分膝关节周围良性与恶性肿瘤的结果

Table 3 Results of DCNN in differentiating benign and malignant tumors around the knee joint

10 rounds of testing	Accuracy		ROC	
	Positive predictive value(%)	Negative predictive value(%)	Overall accuracy(%)	AUC (95% CI)
1	100.0	0.0	69.2	0.63(0.528-0.727)
2	93.1	21.9	71.2	0.63 (0.536-0.729)
3	98.6	0.31	69.2	0.58 (0.492-0.68)
4	70.8	65.5	69.2	0.69 (0.600-0.782)
5	94.4	21.9	72.1	0.55 (0.444-0.652)
6	87.5	31.3	70.2	0.63 (0.534-0.731)
7	97.2	15.6	72.1	0.54 (0.425-0.637)
8	97.2	15.6	72.1	0.57 (0.464-0.673)
9	90.3	34.3	73.1	0.73 (0.638-0.816)
10	90.3	34.4	71.2	0.63 (0.533-0.734)
Summary	91.9± 8.5	24.1± 19.1	71.2± 1.6	0.62± 0.06

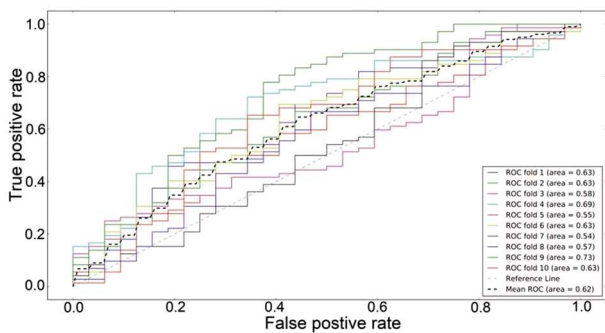


图4 DCNN 方法用于区分膝关节周围良性与恶性肿瘤的 ROC 曲线
Fig.4 ROC curve of DCNN method used to distinguish benign and malignant tumors around knee joint

良性与恶性骨肿瘤时的阴性预测值很低。因为每个训练集中只纳入了几十个对象,所以机器学习模型可能很难完成该任务。如果增加更多图像并将其纳入训练集,准确性可能会更高。

定义一个检测是否具有临床应用价值的预测值在不同临床情况下有所不同。就正常与骨肿瘤影像的比较而言,医生需要高阳性预测值与高阴性预测值的检测,只有这样影像学家才能不漏掉任何患有肿瘤的患者而又不引起过多不必要的进一步检测^[28-30]。在良性与恶性的对比中,理想的检测特性可能略微复杂一些,这是因为其取决于影像结果是如何指导临床工作。假设某骨肿瘤医师对任何可能恶性的骨病灶做活检,他不希望漏掉任何恶性肿瘤,则会倾向于一个更容易判断为恶性的模型,他想要进行的是高阳性预测值的高度灵敏的检测,而不在意假阳性。因此,如果模型适用于某些临床用途,则总体准确率不是医生考虑的唯一因素。

本研究通过 k 折交叉验证测试了机器学习模型,在筛查模型中,图像被平均分为五个集,每个数据集都会被用作测试集,而同时其他四个数据集会被组合用作每个计算循环的训练集。在区分良恶性模型中,骨肿瘤图像被平均分为五个集,这五个数据集集中的两个会被选择并组合为测试集,而同时其他三个数据集会被组合用作训练集。虽然复杂,但这种方法提供了机会以利用影像组学工具来研究原发性骨肿瘤这样样本量极低的罕见病。其有效地将数据集组之间的差异降至最低,并且提高了测试的重现性。这种分组方法可能有助于需要极长时间来收集足够研究样本的罕见病机器学习模型的构建。这一深度机器学习过程一直被医生视为“黑箱”^[31]。无法仅靠当前的医学知识说明其基本原理,其原理很大程度上基于经验并根据证据明确表达。虽然机器学习技术不大可能完全取代医生的角色,但其可能会被用作提高医学效率和准确性的额外工具。机器学习工具可能会在影像学家经验极少的罕见病领域提供额外的专家意见,机器学习方法无疑会在包括诊断和治疗计划与决策的医疗领域发挥更大的作用。

综上所述,使用机器学习的 X 线图像的影像组学分析是一种有效且有用的骨肿瘤诊断方法。DCNN 方法未展现出准确区分良性与恶性肿瘤的能力,但该方法的高阳性预测值有助于其临床应用。后续研究中将进一步开展前瞻性随机对照试验,以评估机器学习模型在基层医疗中早期诊断骨肿瘤的临床应用。

参考文献(References)

- [1] 单华超,徐海荣,李远,等. 原发骨肿瘤流行病学数据库的建立与使用[J]. 中国骨与关节杂志, 2015, 4(9): 693-696
- [2] Mullard M, Cadé M, Morice S, et al. Sonic Hedgehog Signature in Pediatric Primary Bone Tumors: Effects of the GLI Antagonist GANT61 on Ewing's Sarcoma Tumor Growth [J]. Cancers (Basel), 2020, 12 (11): 3438
- [3] Davies M, Lalam R, Woertler K, et al. Ten Commandments for the Diagnosis of Bone Tumors [J]. Semin Musculoskelet Radiol, 2020, 24 (3): 203-213
- [4] Talbot J, Dupuy M, Morice S, et al. Antagonistic Functions of Connexin 43 during the Development of Primary or Secondary Bone Tumors [J]. Biomolecules, 2020, 10(9): 1240
- [5] 林慧,陈钱,单秋生,等. 微波消融对骨肉瘤肺转移的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(11): 2054-2058, 2023
- [6] Stefanini FS, Gois FWC, de Arruda TCSB, et al. Primary bone lymphoma: pictorial essay[J]. Radiol Bras, 2020, 53(6): 419-423
- [7] 石岩. X 线平片、CT 及 MRI 对四肢原发性骨肿瘤诊断效能比较[J]. 影像科学与光化学, 2019, 37(6): 571-577
- [8] Nascimento D, Suchard G, Hatem M, et al. The role of magnetic resonance imaging in the evaluation of bone tumours and tumour-like lesions[J]. Insights Imaging, 2014, 5(4): 419-440
- [9] 申一鸣,贾强男. SPECT/CT、MRI 及 X 线对良恶性原发性骨肿瘤诊断价值研究[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(6): 943-946
- [10] Shung DL, Sung JY. Challenges of developing artificial intelligence-assisted tools for clinical medicine[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(2): 295-298
- [11] Tătaru OS, Vartolomei MD, Rassweiler JJ, et al. Artificial Intelligence and Machine Learning in Prostate Cancer Patient Management-Current Trends and Future Perspectives[J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(2): 354
- [12] Ligocki A, Jelinek A, Zalud L, et al. Fully Automated DCNN-Based Thermal Images Annotation Using Neural Network Pretrained on RGB Data[J]. Sensors (Basel), 2021, 21(4): 1552
- [13] Olczak J, Fahlberg N, Maki A, et al. Artificial intelligence for analyzing orthopedic trauma radiographs [J]. Acta Orthop, 2017, 88 (6): 581-586
- [14] Fave X, Zhang L, Yang J, et al. Delta-radiomics features for the prediction of patient outcomes in non-small cell lung cancer[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 588
- [15] Yao X, Sun K, Bu X, et al. Classification of white blood cells using weighted optimized deformable convolutional neural networks[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2021, 49(1): 147-155
- [16] Capaldi DPI, Guo F, Xing L, et al. Pulmonary Ventilation Maps Generated with Free-breathing Proton MRI and a Deep Convolutional Neural Network[J]. Radiology, 2021, 298(2): 427-438
- [17] Zadeh Shirazi A, Fornaciari E, McDonnell MD, et al. The Application of Deep Convolutional Neural Networks to Brain Cancer Images: A Survey[J]. J Pers Med, 2020, 10(4): 224
- [18] Shin HC, Roth HR, Gao M, et al. Deep Convolutional Neural Networks for Computer-Aided Detection: CNN Architectures, Dataset Characteristics and Transfer Learning [J]. IEEE Trans Med Imaging, 2016, 35(5): 1285-1298

- [19] Hizukuri A, Nakayama R, Nara M, et al. Computer-Aided Diagnosis Scheme for Distinguishing Between Benign and Malignant Masses on Breast DCE-MRI Images Using Deep Convolutional Neural Network with Bayesian Optimization[J]. J Digit Imaging, 2021, 34(1): 116-123
- [20] Lange MB, Nielsen ML, Andersen JD, et al. Diagnostic accuracy of imaging methods for the diagnosis of skeletal malignancies: A retrospective analysis against a pathology-proven reference[J]. Eur J Radiol, 2016, 85(1): 61-67
- [21] 王联营, 张博. X 线和 CT 在骨肿瘤患者诊断中应用价值探讨[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(20): 1651-1652
- [22] 王鹤翔, 刘吉华, 郝大鹏, 等. 基于 MRT1WI 的影像组学机器学习模型预测软组织肉瘤分级的价值 [J]. 中华放射学杂志, 2020, 54(4): 350-355
- [23] 唐军, 董江宁, 李乃玉, 等. CT 和 MR 联合诊断不同级别骨肉瘤的影像特征对比分析[J]. 中国医学装备, 2019, 16(5): 43-47
- [24] Hassanzadeh T, Essam D, Sarker R. 2D to 3D Evolutionary Deep Convolutional Neural Networks for Medical Image Segmentation[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2021, 40(2): 712-721
- [25] 吴桐, 王鸿超, 陆文伟, 等. 肥胖人群肠道菌群特征分析及机器学习模型[J]. 微生物学通报, 2020, 47(12): 4328-4337
- [26] 罗治文, 陈晓, 张业繁, 等. 机器学习算法和 COX 列线图在肝细胞癌术后生存预测中的应用价值[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(2): 166-178
- [27] 彭丽琴, 万雷, 汪茂文, 等. 机器学习在骨龄评估中的研究进展及展望[J]. 法医学杂志, 2020, 36(1): 91-98
- [28] Spadea MF, Pileggi G, Zaffino P, et al. Deep Convolution Neural Network (DCNN) Multiplane Approach to Synthetic CT Generation From MR images-Application in Brain Proton Therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019, 105(3): 495-503
- [29] 谢积胜, 刘丽东, 谢东, 等. 不同影像学检查诊断原发性脊柱骨肿瘤的效果[J]. 广西医学, 2020, 42(15): 1977-1980
- [30] Engel H, Herget GW, Füllgraf H, et al. Chondrogenic Bone Tumors: The Importance of Imaging Characteristics [J]. Rofo, 2021, 193(3): 262-275
- [31] Bibault JE, Giraud P, Burgun A. Big Data and machine learning in radiation oncology: State of the art and future prospects [J]. Cancer Lett, 2016, 382(1): 110-117

(上接第 2837 页)

- [23] Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4(1): 35-43
- [24] Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy[J]. N Engl J Med, 2017, 376(9): 815-825
- [25] Maraka S, Singh Ospina NM, O'Keeffe DT, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta - analysis[J]. Thyroid, 2016, 26(4): 580-590
- [26] Cisternas P, Louveau A, Bueno SM, et al. Gestational hypothyroxinemia affects glutamatergic synaptic protein distribution and neuronal plasticity through neuron-astrocyte interplay[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(10): 1-12
- [27] Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy[J]. BMJ, 2017, 349(4): e4929
- [28] CASEY BM, THOM EA, PEACEMAN AM, et al. Treatment of sub-clinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy[J]. New England Journal of Medicine, 2017, 376(9): 815-825
- [29] 魏雯, 刘萍, 郭海荣. 妊娠期甲状腺功能减退症对母婴的影响及 L-T4 治疗后妊娠结局的分析[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2017, 34(3): 262-264
- [30] Drover SSM, Villanger GD, Aase H, et al. Maternal Thyroid Function During Pregnancy or Neonatal Thyroid Function and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review [J]. Epidemiology, 2019, 30(1): 130-144
- [31] Maraka S, Singh Ospina NM, Mastorakos G, et al. Subclinical Hypothyroidism in Women Planning Conception and During Pregnancy: Who Should Be Treated and How? [J]. J Endocrine Society, 2018, 2(6): 533-546
- [32] Bal NC, Maurya SK, Pani S, et al. Mild cold induced thermogenesis: are BAT and skeletal muscle synergistic partners? [J]. Biosci Rep, 2017, 37(1): e1087