

基于机器学习的超声造影分析综述

万鹏¹, 刘晗², 赵俊勇¹, 薛海燕², 刘春蕊², 邵伟¹, 孔文韬², 张道强¹

(1. 南京航空航天大学计算机科学与技术学院, 南京 211106; 2. 南京鼓楼医院超声诊断科, 南京 210008)

摘要: 超声造影(Contrast-enhanced ultrasound, CEUS)通过外周静脉注入超声造影剂,显著增强来自肿瘤微血管的血流信号,便于临床医生以实时、动态的方式评估肿瘤血管生成、周边浸润等,广泛应用于多器官病变诊断、预后评估和治疗方案规划等方面。近年来,以深度学习为代表的机器学习方法快速发展,为动态超声造影智能分析带来新的机遇。深度学习方法很大程度上拓宽了超声造影临床应用范围,提高了其诊疗效能。但与常规超声影像类似,超声造影仍然存在斑点噪声、呼吸运动干扰和标准化程度低等问题,使得动态灌注时间、空间信息挖掘面临挑战。本文系统性回顾了近年来超声造影智能分析相关工作,涵盖良恶性鉴别、恶性分级、疗效预测和诊疗方案选择等方面应用,总结了当前影像组学及深度学习方法在超声造影分析领域的最新进展,并指出当前研究的局限性和未来发展方向。

关键词: 超声造影;深度学习;影像组学;疾病诊断

中图分类号: TP391 **文献标志码:** A

Contrast-Enhanced Ultrasound Analysis Based on Machine Learning: A Survey

WAN Peng¹, LIU Han², ZHAO Junyong¹, XUE Haiyan², LIU Chunrui², SHAO Wei¹,
KONG Wentao², ZHANG Daoqiang¹

(1. College of Computer Science and Technology, Nanjing University of Aeronautics & Astronautics, Nanjing 211106, China;
2. Department of Ultrasound, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China)

Abstract: Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is a powerful diagnostic tool that enhances blood flow signals from tumor micro-vessels through the peripheral venous injection of ultrasound contrast agents. This enables clinical physicians to dynamically evaluate tumor angiogenesis in real-time. CEUS imaging is widely used for the diagnosis, postoperative evaluation, and treatment planning of multiple organs. In recent years, deep learning techniques have made considerable progress, offering new opportunities for the intelligent analysis of dynamic CEUS. Deep learning methods have widened the scope of clinical applications largely, improving its efficacy of diagnosis and treatment. However, similar to the traditional ultrasound imaging, CEUS is faced with the challenges of interference from speckle noise, respiratory motion, and low standardization, making the analysis of spatial-temporal information of dynamic perfusion become difficult. This paper systematically reviews recent research on the intelligent analysis of CEUS, covering clinical applications such as benign-malignant differentiation, malignant grading, therapeutic prediction, and the selection of diagnosis and treatment plans. We summarize the latest advances of radiomic and deep learning methods in the area of CEUS imaging analysis, and highlight the limitations of

current research and future directions for development.

Key words: contrast-enhanced ultrasound(CEUS); deep learning; radiomics; disease diagnosis

引言

医学超声(Medical ultrasound)是一种利用超声波成像的影像技术,广泛应用于临床疾病筛查、病变诊断、预后评估和手术导航中。与临床常见的计算机断层扫描(Computer tomography, CT)和磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)相比,超声影像能够以实时、动态扫描的方式显示人体各器官组织,具有安全性高、可操作性强、成本低、无辐射危害和易于携带等优势,在大规模疾病筛查和长期监护等方面具有不可替代的地位,成为胎儿健康情况检查^[1]、甲状腺/乳腺结节检测^[2-3]、肝脏疾病^[4]和心脏疾病诊断^[5]等领域首选的影像检查。

在临床诊疗中,血管生成是肿瘤生长、侵袭的基础,是评估肿瘤恶性程度、转移复发可能性的重要依据^[6-7]。由于人体血细胞的回声信号远低于周围组织,常规超声难以捕捉血流信号,显示其空间分布及血流状态的变化。彩色多普勒超声利用多普勒技术,以彩色编码方式实时显示血管解剖结构、血流方向、速度等信息,辅助临床医生观察病变组织的血供特征^[8]。然而常规彩超只能显示0.5 mm以上的大血管,对肿瘤内部及周边微小血管内血流信号敏感性较低,难以观察其微循环灌注模式。为了提高超声成像对微血管血流的敏感性,超声造影(Contrast-enhanced ultrasound, CEUS),又称对比增强超声,如图1所示,通过外周静脉注入超声造影剂(六氟化硫 SF_6),显著增强来自微血管血流的背向散射信号并抑制组织回声,极大地提高了图像信噪比^[9-10]。由于超声造影剂直径只有 $5\ \mu m$,低于人体红细胞直径,超声造影图像分辨率显著提高,使得常规彩超下难以发现或无法明确诊断的病灶得以鉴别。与其他对比增强影像,如计算机断层造影(Contrast-enhanced computer tomography, CECT)相比,超声造影在具有传统超声无辐射、实时动态成像优势的同时,能够勾画出肿瘤滋养血管的形态,显示其空间分布及走向。

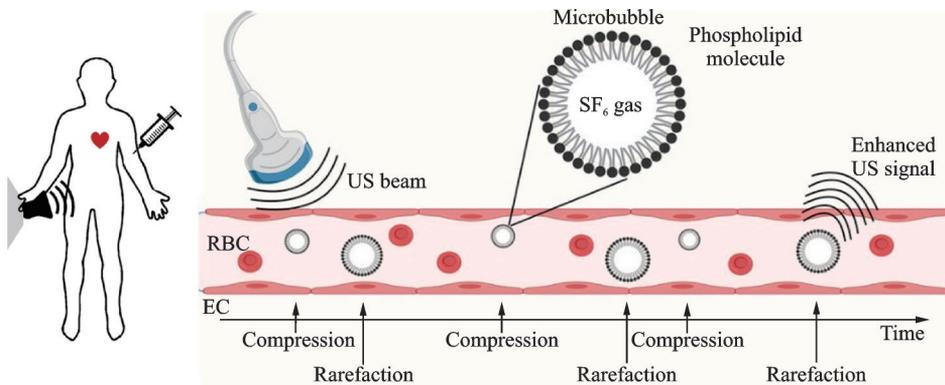


图1 超声造影成像原理^[11]

Fig.1 Imaging principle of CEUS^[11]

临床诊断主要依靠医师持续观察病变组织及周边实质的造影增强模式,以肝癌诊疗为例,利用肿瘤与正常实质间血供差异,超声造影能够敏感地显示癌灶的大小、浸润范围和形态,在评估肝癌恶性程度^[9]、定位消融范围、确认复发癌^[12]等方面具有重要临床价值。如图2所示,超声造影分析包括定性和定量两种方式(如表1所示):(1)定性评估动态灌注过程中造影增强形态、增强方向及消退程度等特征;

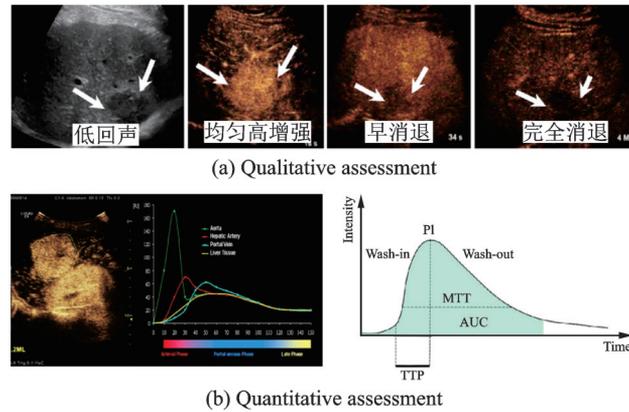


图2 临床超声造影定性/定量分析

Fig.2 Qualitative/quantitative assessment of clinical CEUS

表1 临床超声造影定性/定量评估方式

Table 1 Qualitative/quantitative evaluation method of clinical CEUS

评估方式	观察内容	优势	局限性
定性评估	不同阶段造影增强模式: ①增强程度,②增强均匀性,③血管构筑形态,④消退程度,⑤增强方向等	保留空间信息,直观刻画微血管空间分布	主观性强 可重复性差 敏感性低
定量评估	基于时间-强度曲线(TIC)的动能参数分析: ①峰值强度,②达峰时间,③曲线下面积,④平均渡越时间,⑤完全消退时间	量化肿瘤灌注过程,便于统计分析	丢失空间信息,ROI选取主观

(2)定量分析病灶内及周边灌注强度随时间变化模式,包括峰值强度、曲线下面积、达峰时间和平均渡越时间等^[13-14]。灌注曲线即感兴趣区域内平均时间-强度曲线(Time intensity curve, TIC),经灌注模型(如Logarithmic或Gamma-variate函数)拟合消除可能的扰动^[15]。其中,定性评估依赖医师临床经验,主观性强,存在观察者内/间差异,可重复性有限;定量灌注参数虽然能够表征肿瘤血供模式,但丢失了空间信息,难以直观刻画肿瘤内部异质增强模式。此外,该方式依赖人工选取的感兴趣区域(Region of interest, ROI),同样存在主观局限性。由成像原理可知,造影空间分布特征及其动态增强模式均与肿瘤及周边组织血管生成、细胞分布及坏死情况相关。如胆管细胞癌造影往往表现为周边不均匀高增强,是因为其周边癌细胞分布,中心组织为纤维间质。当前,临床分析主要依赖诊断经验或回顾性统计分析,总结归纳不同肿瘤分型典型的增强模式,推断其组织病理形态。事实上,该假设与影像组学基本一致,量化造影增强特征将进一步提高其临床效能^[16-17]。近年来,以深度学习为代表的机器学习方法为影像组学带来新的机遇,以卷积神经网络(Convolutional neural network, CNN)^[18]、递归神经网络(Recurrent neural network, RNN)^[19]和Transformer^[20]为代表的深度网络能够以数据驱动的方式表征造影增强模式,挖掘与病灶组织学相关联的灌注特征,如肿瘤血管生成、组织血供和肿瘤微环境等,对指导临床疾病诊疗具有重要指导意义。

在此背景下,本文首次回顾了机器学习方法在超声造影智能分析中的应用,总结最新进展、当前研究的局限性及后续潜在发展方向。其中,第1章介绍超声造影预处理、分析主要任务,包括运动校正、病灶识别、灌注可视化和分类等;第2章介绍当前结合机器学习的超声造影智能分析在临床中的最新应

用,涵盖良恶性鉴别、恶性分级、疗效预测和治疗方案选择等;最后,第3章面向深度学习方法讨论了当前超声造影灌注模式分析研究的局限性、挑战及后续可能的发展方向;第4章为全文总结。全文结构如图3所示。

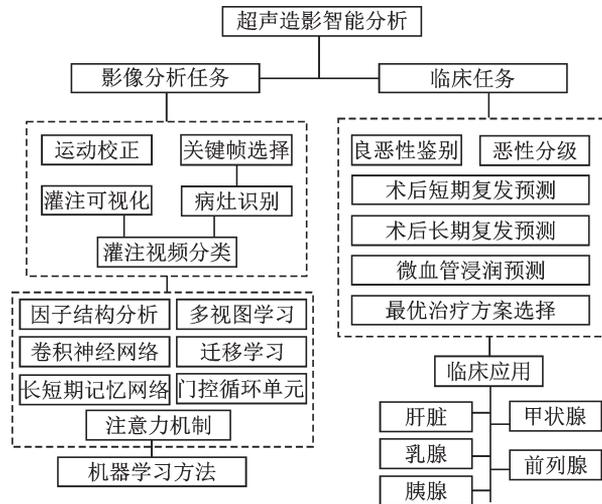


图3 超声造影智能分析综述结构

Fig.3 Review framework of CEUS intelligent analysis

1 影像分析任务

呼吸运动校正是动态超声造影定量分析的首要步骤,尤其是在腹部肝脏超声造影分析中。周期性器官运动将使感兴趣区域内的超声信号混叠周边组织回声,以临床常见灌注曲线分析为例,呼吸运动造成灌注峰值、达峰时间等参数估计偏差,影响临床定量评估。其次,病灶自动检测、识别是影像组学分析的必要步骤。部分工作尝试挑选关键帧进行标注,然而,肿瘤内部新生血管分布不均匀、且存在浸润性生长特性,单一增强模式难以有效鉴别病灶和周边组织的边界。为了更加直观地评估异质增强模式,灌注参量成像是目前广泛应用的可视化方法之一,它能够通过提取像素级灌注参数以表征不同组织血流灌注差异。然而单个参量视图只能反映单一维度灌注信息,如曲线下面积视图仅反映了血供容量差异,因此需要新的灌注可视化方法以全面表征异质增强模式,为后续挖掘与肿瘤病理相关联的灌注特征提供基础。最后,灌注影像分类是实现临床疾病辅助诊断、患者分层及预后评估等应用的必要途径,如图4所示,一系列机器学习方法,如多视图融合、动态因子分析、结构化支持向量机、深度置信网络

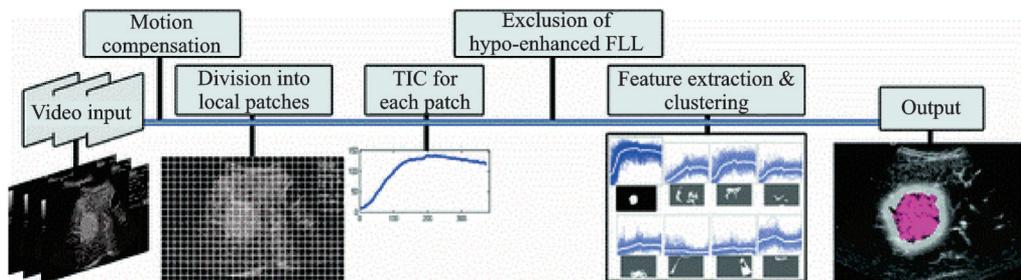


图4 基于灌注曲线相似性度量的病灶识别^[21]

Fig.4 Lesion recognition based on similarity measure of perfusion curves^[21]

和三维卷积神经网络等,被相关研究应用于特定临床任务。

1.1 运动校正

为了抑制呼吸运动带来的干扰,当前研究可分为基于图像配准^[22-23]、呼吸门控^[24-25]及混合型呼吸补偿方法^[26-27],如表 2 概述。其中,图像配准算法通过估计二维仿射变换或非刚性形变场,直接对齐超声造影序列。相关研究大多集中在基于特征点的配准算法(Point-based registration, PBRT),其校正性能取决于特征点对造影增强纹理、亮度和对比度等变化是否敏感。Bakas 等^[28]比较了 19 种基于特征点的配准算法,指出紧凑实时图像描述符(Compact and real-time descriptors, CARD)在对齐肝脏超声造影序列任务中具有最优性能。该类型方法可视作病灶跟踪算法,基于初始病灶轮廓和帧间形变场跟踪病灶位置变化,完全依赖超声造影模态本身。实际上,超声造影反映了组织血供的变化,而高对比度解剖结构,如肝包膜、大血管等特征更多地保留在常规灰阶超声视图中。

表 2 肝脏超声造影运动校正方法比较
Table 2 Comparison of motion correction method of liver CEUS

运动校正方式	算法	优势	局限性
图像配准	基于像素相似性的配准算法 ^[29] :互信息相似性度量;	适用于跨模态 图像配准	噪声敏感 计算成本高 信息冗余
	基于特征点的配准算法 ^[28] : ①SURF,②SIFT, ③HOG,④CARD	噪声、亮度、尺度不敏感	计算成本高 耗时长 信息冗余
呼吸门控	基于降维的呼吸曲线估计: ①PCA ^[30] ,②NMF ^[31] , ③ICA ^[32]	计算成本低	对不规则呼吸运动、 平面外运动(Out-of-plane motion)校正 性能差
图像聚类	基于图像相似性的聚类算法 ^[33] :①谱聚类,②稀疏子空间聚类	对不规则呼吸运动、平面外 运动不敏感	依赖图像相似性度量
混合型	多阶段校正方法: ①呼吸曲线估计和图像配准 ^[27] ,②图像配准和参考帧挑选 ^[34] ,③运动特征估计和图像聚类 ^[35]	对不规则呼吸运动、平面外 运动不敏感	多阶段校正复杂度高

利用临床双幅成像技术,更多研究尝试从灰阶超声中估计病灶运动信息,并同步校正超声造影视图。由于两两配准超声图像存在计算成本高、耗时长和易受噪声干扰等缺点,同时保留足够的关键帧并不会影响灌注影像分析,相关学者提出呼吸门控算法^[24-25],通过估计患者呼吸运动曲线并提取特定相位超声子序列,恢复无运动干扰的灌注曲线。门控算法的本质是从高维动态图像中提取对应位置信息的低维分量,相关算法包括主成分分析^[30]、非负矩阵分解^[31]和独立成分分析^[32]。但由于呼吸相关的不确定因素较多,如患者心率、情绪和咳嗽等,相同呼吸相位超声序列未必对应相同的病灶位置,且目标可能处于平面外(Out-of-plane)。Wang 等^[30]提出同时评估呼吸曲线的幅度和相位信息,但该方法需要为每个受试者指定筛选阈值。

进一步,相关学者提出混合型补偿算法,即将呼吸门控和图像配准算法结合,通过配准进一步校正

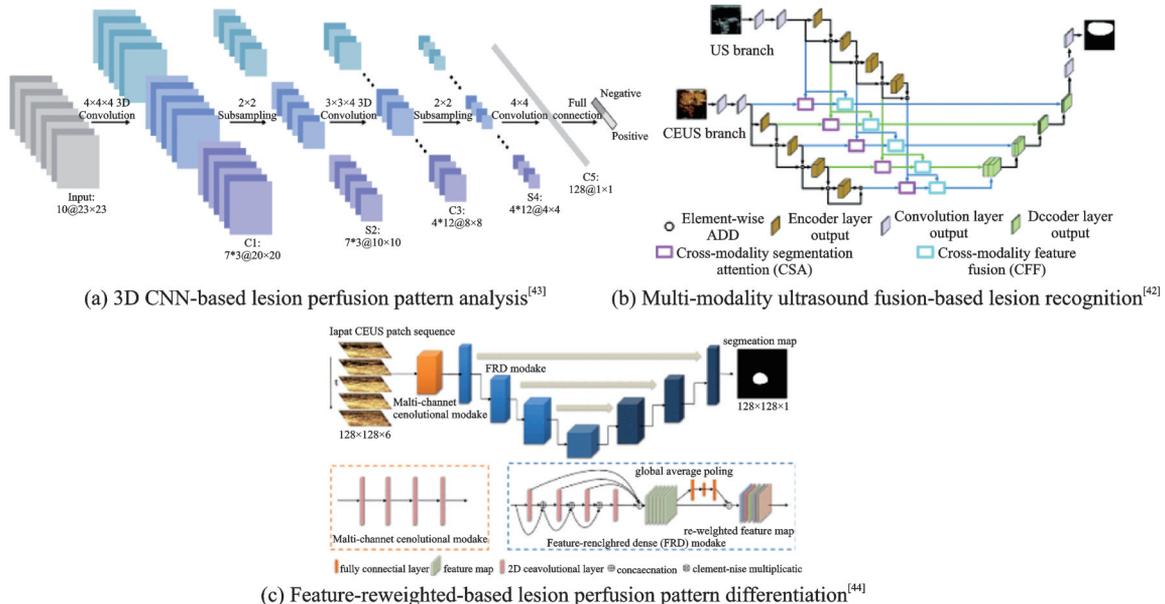
同一相位超声子序列^[36]。Zhang等^[34]提出了一种基于配准相似性测度的半自动化帧选择法。首先全局配准常规超声序列,然后在呼吸周期内保留与模板帧相似的灌注时刻,该方法可以理解作为一种优化的挑帧策略。类似地,部分研究尝试了基于图像聚类的校正算法,包括谱聚类和稀疏子空间聚类等^[33]。本文作者在早期工作中提出了基于运动估计的呼吸补偿方法^[35],结合连续最优传输算法对常规灰阶超声图像中解剖结构灰度和位置联合建模,通过最优匹配映射估计运动信息,最后结合聚类算法挑选出具有相同位置的超声子序列。

1.2 病灶识别

在常规超声造影检查中,超声医师需要反复观察动态灌注过程,分析病变组织及周边实质造影增强特征。无论是定性观察增强形态,还是定量分析灌注曲线,临床医师都需要手动勾勒病变区域轮廓以持续评估血流灌注变化。然而,手工勾画病变区域高度依赖医师的专业积累,不同医师勾画存在主观差异,即使是同一名医师,其不同时刻的观察也可能存在差异,临床评估客观性有限。为了减少观察者间/内的差异性,一系列自动或半自动分割方法应用于 CEUS 成像中的病变区域识别^[21,37-38]。不同于传统二维或三维病灶识别任务,超声造影病灶分割是利用局部组织的动态灌注差异鉴别病变和正常组织。

早期研究将该任务简化为基于最优帧的二维分割任务,并设计了一系列最优帧自动鉴别算法。理论上,该帧能够在最大程度上显示病灶轮廓,经验上为初始灌注至达峰的某个时刻。为了实现最优帧自动鉴别,Bakas等^[39]分别提出了基于增强速率、增强扩散和邻域增强扩散的鉴别方法,其基本假设为造影增强速率达到峰值时,造影帧内组织对比度最高。为了消除可能的运动干扰,Bakas等采用滑动滤波器平滑灌注强度曲线,提高算法可靠性。由于平均增强水平可能丢失空间信息,在基于增强扩散的方法中,采用标准差(Standard deviation, SD)和四分位数范围(Interquartile range, IQR)作为量化“对比度”的新指标,通过分析其随时间变化模式自动鉴别最优帧。最后,基于邻域增强扩散的算法将统计特征分析拓展至邻域,寻找对应的增强模式。然而,基于最优帧的病灶分割方法不可避免地丢失了动态灌注信息,单个造影帧难以保证有效鉴别病变和正常实质边界。

在临床实践中,超声医师通过比较不同组织增强程度随时间变化模式实现病变区域定位。例如,肝脏恶性肿瘤通常由肝动脉供血,相对于门静脉血供为主的肝实质,通常表现为动脉期高增强和门静脉期“显著”消退趋势。Paire等^[40]提出了基于自组织映射的 TIC 聚类方法应用于肝造影分割。自组织映射(Self-organizing mapping, SOM)网络是一种竞争学习型的无监督神经网络,能将高维输入数据映射到低维空间,同时保持输入数据在高维空间的拓扑结构。考虑到像素 TIC 更易受到成像噪声的影响,Paire等选择在图像块级 TIC 上进行分组预测。如图 4 所示,Bakas等^[21]将局部 TIC 的二维坐标信息融入 TIC 特征表示,然后结合期望最大化(Expectation maximization, EM)优化算法与高斯混合模型(Gaussian mixture model, GMM)^[41]对 TIC 特征向量进行聚类,将具有类似增强模式的图像块分组。随着深度学习在医学影像分割任务中的广泛应用,相关研究开始设计端到端的深度分割网络。Meng等^[42]提出 CEUSegNet 模型应用于颈部淋巴结和乳腺病灶识别,该模型通过跨模态注意力模块融合常规灰阶和造影增强视图特征,联合双模态视图识别病灶区域。但该模型仅考虑单个造影帧增强特征,忽视了动态灌注模式中包含的有效信息。将超声造影看成视频数据,研究人员尝试将视频理解领域最新成果引入动态超声造影视频分析。其中,三维卷积神经网络(3D CNN)是最为广泛应用的基础模型,Feng等^[43]利用 3D CNN 提取图像块级增强时空特征用于前列腺病灶识别。相比以整个造影序列作为模型输入,该模型以更低的内存消耗完成病灶识别任务。笔者提出的 CEUS-Net 模型^[44]以连续造影帧为输入,沿通道拼接,基于卷积操作提取动态增强信息应用于甲状腺和乳腺结节分割任务,网络结构如图 5 所示。



(a) 3D CNN-based lesion perfusion pattern analysis^[43] (b) Multi-modality ultrasound fusion-based lesion recognition^[42]
 (c) Feature-reweighted-based lesion perfusion pattern differentiation^[44]

图 5 基于深度学习的超声造影病灶识别网络结构比较

Fig.5 Comparison of network structures for CEUS lesion recognition based on deep learning

1.3 灌注可视化

灌注参量成像 (Perfusion parametric imaging, PPI) 是目前临床上广泛应用的灌注可视化方法之一,以彩色编码(热力图)直观展示像素级灌注参数空间分布模式。常见的PPI视图包括初始到达时间 (Time arrival, TA)、灌注峰值(Peak value, PV)、平均渡越时间(Mean transit time, MTT)和曲线下面积(Area under curve, AUC)等。这些参量视图从不同层面反映了病灶及周边实质血供的差异,比如初始到达时间视图直观展示了增强开始阶段血管构筑形态。与区域平均TIC曲线相比,PPI视图保留了超声造影空间信息,为临床提供更丰富的诊断信息。除了辅助疾病诊断,PPI成像还被应用于运动校正算法性能评估,观察校正后的图像能够更好地保留灌注细节^[27]。目前,PPI视图分析大多依赖主观评估,结合机器学习算法的增强模式分析有待进一步挖掘。

造影超声声散成像(Contrast ultrasound dispersion imaging, CUDI)是另一种常见的灌注可视化方法,利用病变和正常组织微血管结构和功能上的差异进行成像,从而辅助病灶的识别与定位^[45];其成像基本原理是度量单像素TIC与其周边TICs相似性,并通过热力图展示局部灌注平滑程度。一种简单的方式是直接比较局部TIC参数差异;另一种方式是计算灌注曲线差异,如光谱相干度(Spectral coherence),时间相关度(Temporal correlation),互信息(Mutual information),弥散系数(Dispersion coefficient),平方相关系数(Squared correlation coefficient)等^[46-49]。如图6所示,与PPI成像类似,CUDI成像准确性取决于像素级TIC提取。通常单像素TIC曲线经灌注模型平滑拟合或低通滤波处理后,能进一步消除噪声干扰。为了提高灌注模型对灌注异质性表征能力,Rizzo等^[50]改进灌注模型Gamma-variate函数,在变分贝叶斯框架下融入血流灌注先验估计灌注参数。

1.4 灌注分类

影像组学的发展为动态超声造影定量评估提供了新的范式。通过提取不同时相造影增强形态特征和基于灌注曲线的功能特征,挖掘与肿瘤病理相关联的影像特征(如图7所示),从而辅助临床疾病诊

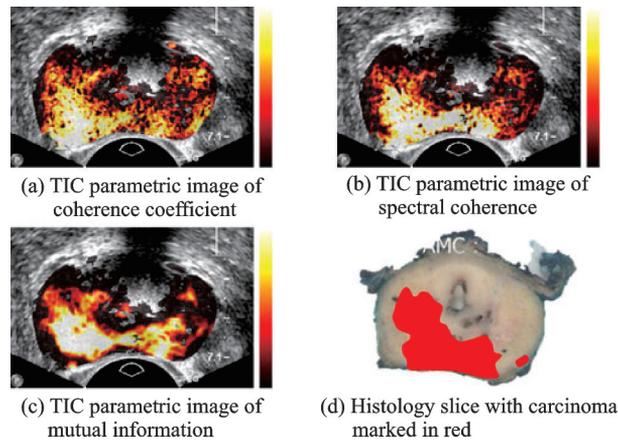


图6 造影超声弥散成像^[45]
Fig.6 CEUS dispersion imaging^[45]

断、手术方案选择和预后评估。在影像组学分析综述中,Theek等^[16]分析了基于像素强度、形状、纹理与小波的结构特征、基于血管密度、最大直径与血管分支个数的形态特征和基于TIC动能参数的功能特征在肿瘤分类、分期和预后评估中的作用。在3种小鼠移植肿瘤鉴别中,通过对特征进行聚类、选择,结合支持向量机(Support vector machine, SVM),分类器达到了82.1%的分类精度。具有诊断价值的特征包括像素强度中值、灰度共生矩阵(Gray level co-occurrence matrix, GLCM)和血管网络长度等。考虑灌注影像的多相位特征,相关研究将动态造影增强模式分析转化为多视图学习问题。如Guo等^[51-52]结合典型相关分析(Canonical correlation analysis, CCA)和多核学习分类器(Multiple kernel learning, MKL)融合肝造影中动脉相、门脉相和延迟相增强特征进行肝病变良恶性鉴别。后续研究中,引入常规灰阶视图和深度表征学习技术进一步提升了肿瘤分型预测的可靠性^[53-56]。进一步,Liang等^[57]提出结构化支持向量机改进模型,在时间和空间维度上联合搜索具有诊断价值的感兴趣区域,并通过集成的方式进行预测。相比传统分析,该模型能够提供其预测依据,即与诊断相关的局部灌注区域。

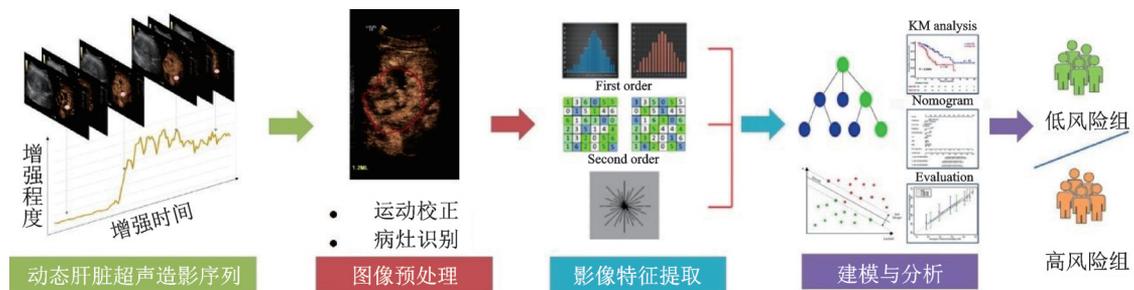


图7 超声造影影像组学分析框架
Fig.7 Radiomic analysis framework of CEUS

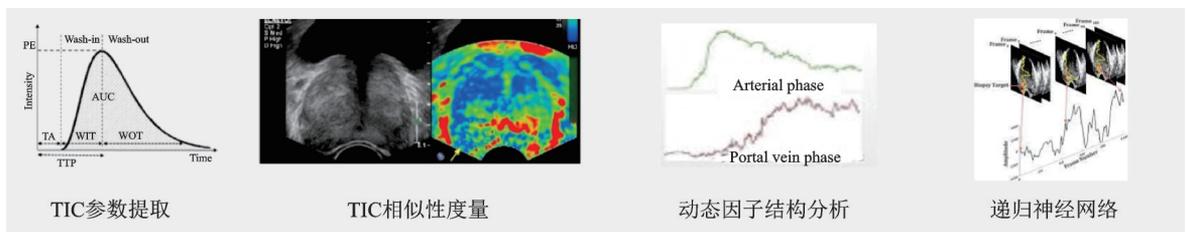
近年来,以深度学习为代表的机器学习方法进一步推动了超声影像组学的发展。以深度置信网络(Deep belief network, DBN)、卷积网络(CNN)、递归网络(RNN)和Transformer为代表的深度模型开始应用于超声造影增强形态表征及动态演化模式挖掘,期望以数据驱动的方式进一步提高超声造影临床诊疗效能。表3和图8列举出了主流机器学习方法在超声造影时间、空间信息融合中的应用。临床应用包括良恶性鉴别、分级和预后预测等。例如,Azizi等^[58]在超声造影前列腺癌检测任务中,首次引

入递归神经网络鉴别前列腺癌灶和正常组织的灌注模式,不同于传统人工定义的灌注参数分析,RNN模型从海量灌注曲线中自动挖掘病灶相关联的增强特征;Wu等^[59]将深度学习和动态结构因子分析(Factor analysis)^[60]相结合,利用三层深度置信网络提取分别对应肝动脉和门脉的因子曲线,提取特征进行良恶性鉴别。该模型为典型的端到端学习框架,融合了因子曲线学习、特征提取和分类器构建。更多结合深度学习的CEUS影像分析工作将在下文逐一介绍。

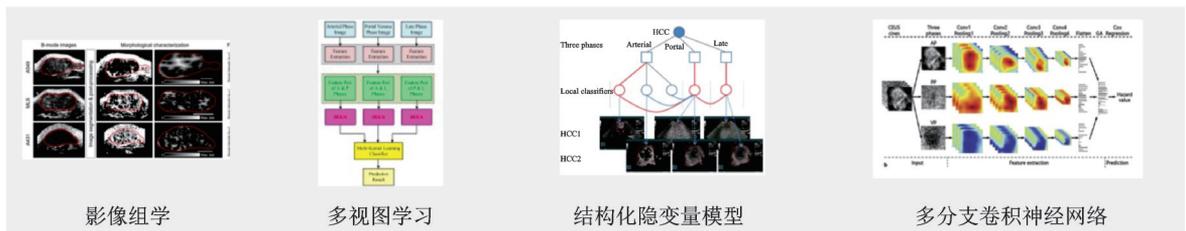
表3 灌注时间空间信息融合方法比较

Table 3 Comparison of perfusion spatial-temporal information fusion methods

灌注时间信息融合方法			
方法类别	研究方法	优势	局限性
平均灌注曲线分析	①时间参数统计分析 ^[14] ②结合传统机器学习的分类算法 ^[61]	预测结果具有可解释性 可重复性强	依赖手工特征设计 模型预测性能有限
像素级灌注曲线分析	①多参量视图分析(PPI) ②造影超声弥散成像(CUDI) ^[45-49]	保留空间信息	对器官运动干扰敏感
因子曲线	①基于因子分析的动静脉血供分解 ^[60] ②基于深度学习的动态结构因子分析 ^[59]	模型具有可解释性、因子图保留灌注空间信息	因子求解存在不确定性、依赖参数初始化
灌注空间信息融合方法			
方法类别	研究方法	优势	局限性
影像组学	①基于造影增强结构特征、血管形态特征和TIC功能特征的分类器构建 ^[61] ②基于Surf特征构建视觉词包模型 ^[62]	多模态特征融合	依赖手工特征提取
多视图融合	①基于CCA和MKL的多视图融合 ②基于深度CCA的多视图特征融合 ^[51]	多灌注阶段增强模式充分融合	依赖手工特征提取
结构化分类器	结构化SVM隐模型 ^[57]	自动搜索鉴别性ROI、模型预测依据透明	模型推断复杂度高



(a) Perfusion temporal information fusion method



(b) Perfusion spatial information fusion method

图8 超声造影分析方法

Fig.8 Methods of CEUS analysis

2 典型临床应用

结合以上超声造影影像分析任务,下文将详细介绍动态超声造影智能分析技术的临床应用,具体包括良恶性鉴别、恶性分级、疗效预测和治疗方案选择等。总的来说,深度学习方法已成为超声造影临床应用边界不断拓宽的主要驱动力,从术前良恶性鉴别、分型诊断逐渐延伸至预后复发转移评估及手术方案选择。

2.1 良恶性鉴别

临床实践中,超声造影被广泛应用于疾病筛查与病变良恶性鉴别,包括甲状腺结节、乳腺和肝部位病变等。本质上,动态造影序列记录了感兴趣区域造影剂浓度(即血供)随时间变化情况。临床统计分析大多基于区域TIC灌注参数展开,Kondo等^[61]将机器学习算法引入TIC参数分析,在肝脏超声造影中分别选取肿瘤中心ROI、边界ROI和周边实质ROI,共提取28维参数特征表征动态增强模式,结合多类别SVM分类器鉴别肝病良恶性及转移性肝癌,其中良恶性鉴别敏感性和特异性分别达到94%和87.1%。结合肝脏动脉和门静脉双血供先验,Lueck等^[60]最早提出采用因子分解法提取因子曲线分别表征动静脉血供随时间变化模式。该方法假设观察到的局部组织TIC由来自动脉和门静脉的血供混叠得到,设置因子系数为2,对原TIC曲线变化模式进行解耦,相对应的因子图反映了动静脉血供的空间分布模式差异,具有较强的临床解释性。考虑到肿瘤区域血供以动脉为主,正常组织以门静脉为主,后续工作对因子系数增加稀疏约束,从而增强不同组织血供特征差异性^[63]。Wu等^[59]将因子分析法拓展至深度模型,利用3层深度置信网络(Deep belief network, DBN)学习因子曲线并构建分类器实现局灶性肝病良恶性鉴别。

由成像原理可知,造影剂空间分布与组织血供差异相关,反映了肿瘤组织分布、血管生成及坏死等情况。例如在肝细胞癌诊断中,均匀高增强模式可以推断瘤内以癌细胞为主,而低增强区域可能是以间质细胞或坏死组织为主。为了有效表征肿瘤异质增强模式,相关研究采用手工或深度特征表示不同灌注时相造影增强形态,并通过集成或多视图融合的方式构建预测模型。典型工作包括Guo等^[51]提出的典型相关分析(Canonical correlation analysis, CCA)和多核学习(Multi-kernel learning, MKL)框架,融合来自动脉期、门静脉期和延迟期的典型造影增强形态特征鉴别肝病良恶性。该框架利用CCA两两融合3个灌注相位增强纹理特征,并将生成的6个视图特征送入多核学习分类器。为了融合病灶结构特征,后续研究增加了常规灰阶超声作为额外的视图^[53]。最新研究基于共享标签信息将不同灌注时相增强特征迁移至灰阶超声视图,提升原单模态分类器预测性能^[54-55]。然而,多视图学习框架依赖人工选取的关键帧和感兴趣区域勾画,为了进一步减少人工干预,Liang等^[57]提出了结构化支持向量机改进模型(Structural SVM),该模型以交替优化的方式训练分类器和搜索鉴别性ROI。在预测阶段,模型在输出类别概率的同时,提供与模型预测相关联的局部灌注区域及其决策重要性,很大程度上提升了模型可解释性。Hu等^[64]基于574例局灶性肝病变(Focal liver lesions, FLLs)造影数据构建良恶性鉴别模型,该研究比较了AI模型和具有不同诊断经验的临床医师诊断结果,并提出一种新的AI辅助诊断策略抑制观察者差异带来的影响。由于AI模型的良性预测可靠性较高,当临床专家和AI模型预测不一致时,诊断系统将建议专家重新评估患者信息。Yang等^[65]结合常规灰阶超声和超声造影数据,采用双分支网络鉴别乳腺癌类型,其中一个分支采用ResNet18为骨干网络从常规灰阶超声中提取结构特征,另一个分支采用R(2+1)D网络从CEUS视频中提取造影增强特征,最后采用时间序列回归机制融合双分支特征。

2.2 恶性分级

肿瘤恶性分级有助于区分临床患者恶性病变的发展程度,进一步患者分组将为临床制定个性化诊

疗方案提供重要指导。在胰腺癌诊疗中,准确、无创地诊断胰腺导管腺癌(Pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)和慢性胰腺炎(Chronic pancreatitis, CP)可以避免不必要的穿刺和手术,减轻患者负担。Tong等^[66]回顾性分析了来自3家医院的558例胰腺病变患者CEUS图像,基于深度卷积网络开发影像组学模型(Deep learning radiomics, DLR)鉴别PDAC和CP。该研究仅保留单张超声造影帧,将CEUS视频分析简化为二维图像分析,截取病灶区域进行增强模式分析,在内部和外部验证中AUC均达0.95以上。通过与5位临床医生比较,发现DLR模型的敏感性和特异性均更高,在DLR模型的帮助下,放射科医生的诊断敏感性均进一步提升。此外,由梯度加权类激活映射(Gradient-weighted CAM)生成的热力图显示PDAC和CP图像具有不同的显著模式,PDAC热力图高亮区域大于CP热图,而CP热图的高亮区域主要分布在肿瘤内部的低增强区域,往往与高增强区域相邻。笔者在前期工作中提出了新型层次化时间注意网络(Hierarchical temporal attention network, HiTAN)^[67]应用于甲状腺分型诊断。通过门控循环单元(Gated recurrent unit, GRU)显示建模不同层次诊断任务间依赖关系,并将增强表征学习和层次化结节识别集成到统一的框架中。为了实现动态增强模式演化建模,提出了局部到全局时间聚合(Local-to-global temporal aggregation, LGTA)算子将全局增强动力学特征嵌入局部关键增强模式,在336个甲状腺病变中取得了80.18%的诊断准确率。

2.3 疗效预测

疗效评估常用于预测患者接受某一治疗方案后肿瘤复发、转移等可能性。生存分析是临床疗效预测最常见的方法之一。以肿瘤治疗为例,生存分析主要包括评估患者首次治疗后肿瘤无进展生存时间以及总生存时间。近年来,随着深度学习技术的发展,动态超声造影开始应用于患者生存分析任务,包括首次治疗后患者预后、不同治疗方案预后差异等。

Zhao等^[68]结合卷积神经网络(CNN)和双向长短期记忆网络(Bi-LSTM)构建深度学习分析模型,基于术前超声造影序列预测热消融术后结直肠癌肝转移的早期复发概率。该研究在预处理阶段将CEUS视频降采样到32帧,包含动脉期和门脉延迟期。基于2D CNN提取造影帧增强特征并通过Bi-LSTM和注意力机制(Attention)分别融合动脉和门脉延迟期动态灌注信息,最终预测患者两年内是否复发。模型在内部和外部测试队列中分别取得了72%和76%的预测精度。进一步, Ma等^[69]采用类似的深度网络模型预测单发肝细胞癌(5 cm)患者热消融术后5年内的复发概率,结合Cox风险预测模型,预测患者为早期复发(两年内)或晚期复发(两年后)。另外该研究还分别比较了超声造影、常规灰阶超声、临床资料和混合数据模型性能,其中超声造影模型在早期复发预测任务中取得了79%的准确度,晚期预测中诊断精度为68%,混合模型的精度在早期/晚期复发预测任务中分别提升至81%和77%。结合注意力机制,模型更加关注动脉期22至28 s时刻造影帧和门静脉延迟期105至110 s造影帧。早期肝癌患者的常见治疗方式包括肝移植、手术切除(Surgical resection, SR)和射频消融术(Radiofrequency ablation, RFA)等,然而对于相当一部分进展期肝癌患者,经动脉化疗栓塞(Transarterial chemoembolization, TACE)被推荐为一线治疗方案。临床发现,即使是相同巴塞罗那分期的肝癌患者,对TACE治疗反应也存在差异。为了预测肝癌患者(Hepatocellular carcinoma, HCC)首次经动脉化疗栓塞治疗后反应, Liu等^[70]建立并验证了一种基于超声造影的智能影像组学方法。该研究使用3D CNN学习肝脏灌注时空特征,并将超声视频转换为直观分类视频应用于肝癌患者首次TACE治疗预后预测。经该模型转换后的分类视频对不同预后患者纹理表现差异明显,例如当深度特征图中动脉区域特征显著,或在动脉期显著性持续时间较长,患者很大概率会在首次TACE治疗后得到改善。同时,深度特征图分析很大程度上提升了临床医生对深度学习模型预测结果的接受度。由于微血管侵犯(Microvascular invasion, MVI)是肝细胞癌患者预后重要的风险因子, Zhang等^[71]结合超声造影序列和临床变量开发基于CNN和GRU的微血管侵犯预测网络CEUS-DCNN,并基于预测MVI进行肝癌患者

生存分析。与临床模型相比,CEUS-DCNN 诊断特异性显著更高,达到 81%,其预测的 MVI 能够有效预测肝癌早期复发。

2.4 治疗方案选择

在近期更新的肝癌管理指南(由欧洲肝脏研究协会提出)与中国原发性肝癌诊疗指南(2022 版)中,对于符合米兰标准但无合适或可用肝脏供体的直径 ≤ 5 cm 的单发 HCC,手术切除(SR)和射频消融(RFA)被推荐为早期肝细胞癌(HCC)的两种主要治疗策略。但就个体治疗而言,经肝切除或局部消融治疗是否为其最佳治疗方案仍具有争议。在肝癌发生的多个阶段,肿瘤血液流入、肿瘤血窦和流出系统变化显著,动态对比增强超声由于其高时间分辨率可以实时跟踪肝癌内微循环灌注,广泛应用于观察不同肝癌血流灌注动力学差异。既往研究显示,超声造影的某些量化指标与经肝切除或局部消融治疗的治疗结果有关。

Liu 等^[72]假设肝癌灌注异质性与肿瘤对不同治疗方式的反应有关,期望通过深度学习方法挖掘与肝癌预后相关联的有效信息,应用于临床肝癌个体化治疗选择。具体来说,Liu 等训练多个 2D CNN 分别提取不同时相造影特征,并通过后向融合多分支预测结果,结合 Cox 比例风险回归模型分别学习经肝切除和局部消融治疗患者的预后风险预测模型,基于偏似然风险损失函数学习肿瘤预后相关增强特征。通过可视化肝灌注影像深度特征图,发现肝切除预后模型更关注动脉和门脉相中完整肿瘤区域,而射频消融预后模型更关注不同时相中肿瘤周边区域,引导临床医生关注肿瘤不同区域影像学特征。

为了更好地比较经肝切除组与消融组患者的预后差异,研究将基于 Cox 最终模型结果,采用 X-tile 进行风险分层,将进行了经肝切除的 HCC 患者分为原经肝切除高危组(预后差)与原经肝切除低危组(预后好);将进行了消融治疗的 HCC 患者分为原射频消融高危组与原射频消融低危组。随后研究将进行了消融治疗的患者纳入肝切除预测模型中,得到两组新的风险分组:新消融高危组与新消融低危组。新消融高危组指的是原先进行射频消融治疗的患者,若进行肝切除治疗,其预后结果不佳;新消融低危组指的是原先进行热消融治疗的患者,若进行肝切除治疗,其预后结果较好。同理将进行了肝切除治疗的患者纳入消融预测模型中,得到新肝切除高危组与新肝切除低危组。随后将重点关注原消融高危组与新消融低危组的非重叠患者(原本进行消融治疗,预后预测结果差,但若进行肝切除治疗,预后预测结果好),和原肝切除高危组与新肝切除低危组的非重叠患者(原本进行肝切除治疗,预后预测结果差,但若进行消融治疗,预后预测结果好),这些患者若交换改变治疗策略可能会得到更好的预后与治疗效果。

因此,对于最大直径 ≤ 5.0 cm 的单发 HCC 患者,通过热消融与肝切除预后预测模型,可以较直观对比两种治疗方式的预后结果,对于处于消融低风险但肝切除高风险的患者,建议其进行热消融治疗;对于处于消融高风险但肝切除低风险的患者,则建议其进行肝切除治疗。对于同时处于消融/肝切除低风险组或消融/肝切除高风险组的患者,临床医生同样可根据两组不同的预后结果做出临床决策。这为 HCC 临床治疗方式的选择提供了新的思路。

3 局限性及未来发展

本文系统性回顾了结合传统机器学习和深度学习算法的超声造影智能分析工作,涵盖运动补偿、关键帧提取、病灶识别、增强模式表征及时空演化模式挖掘等影像分析任务,临床应用包括良恶性鉴别、预后分析及治疗方案选择等,相关工作细节总结在表 4 中。深度学习方法的发展进一步拓宽了临床超声造影应用范围,极大程度上提升了超声灌注影像诊断效能。从超声影像分析的角度,超声造影分析存在噪声干扰、手持探头缺乏标准切面、动态影像时序信息挖掘难等挑战;从更宽泛的医学图像分析角度,超声造影智能分析存在信息单一、样本量小、泛化性差及可解释难等问题。因此,后续围绕超声

造影的智能分析工作可以从以下几方面改进。

(1)当前大多数影像组学分析局限于常规灰阶超声和超声造影两种模态,缺乏更丰富的肿瘤组织信息挖掘与融合。就多模态超声而言,后续工作可以进一步联合弹性超声中组织硬度信息、彩色多普勒超声中大血管血流速度信息,甚至灌注参量成像中多维度的血供差异信息,充分利用多模态超声间互补信息,更全面地挖掘反映肿瘤病理的影像学特征。

(2)当前深度学习分析方法依赖造影增强形态的有效表征,然而临床收集的动态超声造影数据集的规模有限,深度模型参数规模有限,泛化性差。后续工作可以结合领域自适应等迁移学习技术,利用更大规模的超声造影数据集预训练骨干网络,通过微调的方式适配特定学习任务。此外,视频自监督学习有望进一步增强深度网络捕获造影增强动态演化特征的能力。

(3)当前深度学习分析方法通过二维卷积网络学习增强模式的深度表征,在此基础上通过时间注意力机制融合增强动力学特征,然而临床定性观察明确定义了增强均匀性、内部及边界增强水平、灌注缺损等增强形态特征和增强方向、增强速率等血供动力学特征,当前深度卷积特征缺乏明确语义,临床可解释性低。后续工作可以借鉴解耦表征学习,在深度学习模型中解耦动态超声造影序列中增强形态特征和血供动力学特征,深度表征的不同维度具有明确的影像学语义,从而提高深度学习模型可解释性。

(4)利用因果推断、图神经网络技术充分挖掘不同模态超声影像、血清学检查及穿刺病理数据间的关联,构建可回溯的疾病预测机制,将为临床疾病的检测、诊断、预后和干预决策提供可信赖的辅助决策。

表 4 超声灌注空时信息挖掘方法

Table 4 Spatial-temporal information mining of perfusion ultrasound

临床任务	研究方法	病灶/模态	数据集	预测性能
良恶性鉴别	基于TIC参数的SVM分类 ^[61]	肝脏/CEUS	良性-31 恶性-67	敏感性 94.0% 特异性 87.1% 准确性 91.8%
	基于深度置信网络的因子分析 ^[59]	肝脏/CEUS	良性-13 恶性-13	敏感性 83.3% 特异性 87.5% 准确性 86.4%
	基于相关分析和多核学习的多视图融合 ^[51]	肝脏/CEUS	良性-46 恶性-47	敏感性 93.5% 特异性 86.8% 准确性 90.4%
	基于多核SVM+的多视图融合 ^[54]	肝脏/ CEUS+US	良性-76 恶性-77	敏感性 86.9% 特异性 89.4% 准确性 88.2%
	基于结构SVM的ROI自动鉴别 ^[57]	肝脏/CEUS	HCC-186 HEM-109 FNH-58	敏感性 88.6% 特异性 97.3% 准确性 92.7%
	双分支卷积神经网络 ^[65]	乳腺/ CEUS+US	良性-122 恶性-146	敏感性 91.4% 准确性 90.2%

续表

临床任务	研究方法	病灶/模态	数据集	预测性能
恶性分级	基于残差卷积的深度神经网络 ^[66]	胰腺/CEUS	PDAC-337 CP-123	敏感性 97.3% 特异性 83.3% 准确性 92.7%
	基于层次化时间注意力机制的卷积神经网络 ^[67]	甲状腺/ CEUS	结节性甲状腺肿-77 腺瘤-84 乳头状癌-101 微小乳头状癌-74	4种结节诊断敏感性 68.3%, 76.2%, 84.4%, 90.4% 准确性 80.2%
疗效预测/ 治疗方案选 择	基于卷积和双向长短期记忆网络的深度模型 ^[68]	肝脏/CEUS	热消融术后2年内复发-99 热消融术后2年内无复发-108	敏感性 91.0% 特异性 56.0% 准确性 79.0%
	基于卷积和双向长短期记忆网络的深度模型 ^[69]	肝脏/CEUS	热消融术后2年内复发-93 热消融术后2年内无复发-225	敏感性 64.0% 特异性 96.0% 准确性 79.0%
	三维卷积神经网络 ^[70]	肝脏/CEUS	首次TACE治疗术后有效-46 首次TACE治疗术后无效-84	敏感性 89.3% 特异性 92.3% 准确性 90.0%
	基于CNN和GRU的神经网络 ^[71]	肝脏/CEUS	MVI阳性-138 MVI阴性-265	敏感性 75.0% 特异性 71.4% 准确性 72.7%
	基于2D-CNN和Cox比例风险回归的生存分析模型 ^[72]	肝脏/CEUS	RFA-214 SR-205	一致性指标 RFA 72.6% SR 74.1%

4 结束语

本文回顾了结合机器学习方法的超声造影智能分析相关工作。首先从影像分析任务的角度回顾了运动校正、病灶识别、可视化和分类等相关工作,介绍了不同学习任务中的经典方法;其次,从临床应用的角度详细介绍了当前最新研究,覆盖疾病诊断、预后评估和治疗方案选择等,当前研究大多可以归纳为深度学习分析方法,充分利用深度学习的动态灌注特征学习能力,挖掘与临床任务相关联的增强模式特征,进一步,结合可视化技术解释模型决策依据。深度学习方法在相当程度上提升了超声造影临床应用价值,但当前研究仍受限于数据标准化、数据集规模和模型解释性等问题,后续研究将围绕多模态、可泛化及可解释等方向展开研究,推动超声造影智能分析方法临床落地。

参考文献:

- [1] FIORENTINO M C, VILLANI F P, COSMO D, et al. A review on deep-learning algorithms for fetal ultrasound-image analysis[J]. *Medical Image Analysis*, 2023, 83(1): 1-31.
- [2] HAYMART M R, BANERJEE M, REYES-GASTELUM D, et al. Thyroid ultrasound and the increase in diagnosis of low-risk thyroid cancer[J]. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2018, 104(3): 785-792.

- [3] BREM R F, LENIHAN M J, LIEBERMAN J, et al. Screening breast ultrasound: Past, present, and future[J]. *American Journal of Roentgenology*, 2015, 204(2): 234-240.
- [4] YE H W C, HUANG S W, LI P C, et al. Liver fibrosis grade classification using B-mode ultrasound[J]. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2003, 29(9): 1229-1235.
- [5] ALPHANDÉRY E. Nanomaterials as ultrasound theragnostic tools for heart disease treatment/diagnosis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(3): 1683.
- [6] JIANG X, WANG J, DENG X, et al. The role of microenvironment in tumor angiogenesis[J]. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 2020, 39(1): 204.
- [7] LUGANO R, RAMACHANDRAN M, DIMBERG A, et al. Tumor angiogenesis: Causes, consequences, challenges and opportunities[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2020, 77(9): 1745-1770.
- [8] APPETECCHIA M, SOLIVETTI F M. The association of color flow doppler sonography and conventional ultrasonography improves the diagnosis of thyroid carcinoma[J]. *Hormone Research in Paediatrics*, 2006, 66(5): 249-256.
- [9] BARTOLOTTA T V, TAIBBI A, MIDIRI M, et al. Contrast-enhanced ultrasound of hepatocellular carcinoma: Where do we stand[J]. *Ultrasonography*, 2019, 38(3): 200-214.
- [10] ZHANG J, ZHANG X, MENG Y, et al. Contrast-enhanced ultrasound for the differential diagnosis of thyroid nodules: An updated meta-analysis with comprehensive heterogeneity analysis[J]. *PLoS ONE*, 2020, 15(4): e0231775.
- [11] PRIVITERA L, PARABOSCHI I, DIXIT D, et al. Image-guided surgery and novel intraoperative devices for enhanced visualization in general and pediatric surgery: A review[J]. *Innovative Surgical Sciences*, 2021, 6(4): 161-172.
- [12] CHEN M H, YANG W, YAN K, et al. The role of contrast-enhanced ultrasound in planning treatment protocols for hepatocellular carcinoma before radiofrequency ablation[J]. *Clinical Radiology*, 2007, 62(8): 752-760.
- [13] YANG H K, BURNS P N, JANG H J, et al. Contrast-enhanced ultrasound approach to the diagnosis of focal liver lesions: The importance of washout[J]. *Ultrasonography*, 2019, 38(4): 289-301.
- [14] LI R, YUAN M X, MA K S, et al. Detailed analysis of temporal features on contrast enhanced ultrasound may help differentiate intrahepatic cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma in cirrhosis[J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(5): e98612.
- [15] TURCO S, FRINKING P, WILDEBOER R, et al. Contrast-enhanced ultrasound quantification: From kinetic modeling to machine learning[J]. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2020, 46(3): 518-543.
- [16] THEEK B, OPACIC T, MAGNUSKA Z, et al. Radiomic analysis of contrast-enhanced ultrasound data[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 11359.
- [17] AVANZO M, WEI L, STANCANELLO J, et al. Machine and deep learning methods for radiomics[J]. *Medical Physics*, 2020, 47(5): e185-e202.
- [18] LI Z, LIU F, YANG W, et al. A survey of convolutional neural networks: Analysis, applications, and prospects[J]. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*, 2022, 33(12): 6999-7019.
- [19] SALEHINEJAD H, SANKAR S, BARFETT J, et al. Recent advances in recurrent neural networks[EB/OL]. (2018-02-22). <https://doi.org/10.48550/arXiv.1801.01078>.
- [20] HAN K, WANG Y, CHEN H, et al. A survey on vision transformer[J]. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 2023, 45(1): 87-110.
- [21] BAKAS S, SIDHU P S, MAKRES D, et al. Automatic identification and localization of potential malignancies in contrast-enhanced ultrasound liver scans using spatio-temporal features[C]//*Proceedings of the 6th Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI) Workshop on Abdominal Imaging-Computational and Clinical Applications*. Cambridge, USA: Springer, 2014: 13-22.
- [22] STANZIOLA A, CHEUNG W K, ECKERSLEY R, et al. Motion correction in contrast-enhanced ultrasound scans of carotid atherosclerotic plaques[C]//*Proceedings of the International Symposium on Biomedical Imaging*. Brooklyn, NY, USA: ISBI, 2015: 1093-1096.
- [23] HARPUR S, CHRISTENSEN-JEFFRIES K, BROWN J, et al. Two-stage motion correction for super-resolution ultrasound imaging in human lower limb[J]. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 2018, 65(5): 803-814.

- [24] FISCHER P, POHL T, FARANESH A, et al. Unsupervised learning for robust respiratory signal estimation from X-ray fluoroscopy[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2017, 36(4): 865-877.
- [25] WACHINGER C, YIGITSOY M, RIJKHORST E J, et al. Manifold learning for image-based breathing gating in ultrasound and MRI[J]. *Medical Image Analysis*, 2012, 16(4): 806-818.
- [26] WANG D, XIAO M, ZHANG Y, et al. In-vitro evaluation of accuracy of dynamic contrast-enhanced ultrasound (DCEUS)-based parametric perfusion imaging with respiratory motion compensation[J]. *Medical Physics*, 2018, 45(5): 2119-2128.
- [27] WANG D, XIAO M, ZHANG Y, et al. Abdominal parametric perfusion imaging with respiratory motion-compensation based on contrast-enhanced ultrasound: In-vivo validation[J]. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 2018, 65: 11-21.
- [28] BAKAS S, DOULGERAKIS-KONTOUDIS M, HUNTER A, et al. Evaluation of indirect methods for motion compensation in 2-D focal liver lesion contrast-enhanced ultrasound (CEUS) imaging[J]. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2019, 45(6): 1380-1396.
- [29] ROGNIN N, CAMPOS R, THIRAN J P, et al. A new approach for automatic motion compensation for improved estimation of perfusion quantification parameters in ultrasound imaging[C]//*Proceedings of the 8th French Conference on Acoustics*. Tours, France: [s.n.], 2016: 61-65.
- [30] WANG D, SU Z, SU Q, et al. Evaluation of accuracy of automatic out-of-plane respiratory gating for DCEUS-based quantification using principal component analysis[J]. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 2018, 70: 155-164.
- [31] WU K, DING M, CHEN X, et al. Non-negative constraint for image-based breathing gating in ultrasound hepatic perfusion data[C]//*Proceedings of the 9th International Symposium on Multispectral Image Processing and Pattern Recognition (MIPPR2015)*. China: SPIE, 2015: 87-92.
- [32] SHAFIQ G, WANG Y, TATINATI S, et al. ICA for separation of respiratory motion and heart motion from chest surface motion[C]//*Proceedings of the International Conference on Neural Information ICONIP*. [S.l.]: Springer, 2013: 592-599.
- [33] WU K, CHEN X, DING M, et al. Respiration correction by clustering in ultrasound images[C]//*Proceeding of the Medical Imaging 2016: Image Processing*. California, United States: SPIE, 2016: 1038-1043.
- [34] ZHANG J, ZHANG Y R, CHEN J, et al. Respiratory motion correction of liver contrast-enhanced ultrasound sequences by automatic selection of reference image[J]. *Medical Physics*, 2019, 46(11): 4992-5001.
- [35] WAN P, CHEN F, SHAO W, et al. Irregular respiratory motion compensation for liver contrast-enhanced ultrasound via transport based motion estimation[J]. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 2021, 68(4): 1117-1130.
- [36] SCHAFER S, NYLUND K, SVIK F, et al. Semi-automatic motion compensation of contrast-enhanced ultrasound images from abdominal organs for perfusion analysis[J]. *Computers in Biology and Medicine*, 2015, 63: 229-237.
- [37] BAKAS S, CHATZIMICHAIL K, HUNTER G, et al. Fast semi-automatic segmentation of focal liver lesions in contrast-enhanced ultrasound based on a probabilistic model[J]. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging and Visualization*, 2017, 5(5): 329-338.
- [38] PAIRE J, SAUVAGE V, ALBOUYKISSI A. Fast CEUS image segmentation based on self-organizing maps[C]//*Proceeding of the Medical Imaging 2014: Image Processing*. California, USA: SPIE, 2014: 261-266.
- [39] BAKAS S, HUNTER G, MAKRIS D, et al. Spot the best frame: Towards intelligent automated selection of the optimal frame for initialization of focal liver lesion candidates in contrast-enhanced ultrasound video sequences[C]//*Proceedings of the 9th International Conference on Intelligent Environments*. Athens, Greece: IEEE, 2013: 196-203.
- [40] PAIRE J, SAUVAGE V, ALBOUYKISSI A. Fast CEUS image segmentation based on self-organizing maps[C]//*Proceeding of the Medical Imaging 2014: Image Processing*. California, USA: SPIE, 2014: 261-266.
- [41] FIGUEIREDO M A, JAIN A K. Unsupervised learning of finite mixture models[J]. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 2002, 24(3): 381-396.
- [42] MENG Z, ZHU Y, FAN X, et al. CEUSegNet: A cross-modality lesion segmentation network for contrast-enhanced ultrasound[C]//*Proceedings of the 2022 IEEE 19th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*. Kolkata, India: IEEE, 2022: 1-5.
- [43] FENG Y, YANG F, ZHOU X, et al. A deep learning approach for targeted contrast-enhanced ultrasound based prostate

- cancer detection[J]. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 2019, 16(6): 1794-1801.
- [44] WAN P, CHEN F, ZHU X, et al. CEUS-Net: Lesion segmentation in dynamic contrast-enhanced ultrasound with feature-reweighted attention mechanism[C]//*Proceedings of the 2020 IEEE the 17th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*. Iowa City, IA, USA: IEEE, 2020: 1816-1819.
- [45] KUENEN M P J, SAIDOV T A, WIJKSTRA H, et al. Contrast-ultrasound dispersion imaging for prostate cancer localization by improved spatiotemporal similarity analysis[J]. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2013, 39(9): 1631-1641.
- [46] SAIDOV T, HENEWEER C, KUENEN M, et al. Contrast ultrasound dispersion imaging of different tumor types[C]//*Proceeding of the IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)*. Dresden, Germany: IEEE, 2012: 2149-2152.
- [47] SCHALK S G, DEMI L, BOUHOUC N, et al. Contrast-enhanced ultrasound angiogenesis imaging by mutual information analysis for prostate cancer localization[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2017, 64(3): 661-670.
- [48] KUENEN M, SAIDOV T, WIJKSTRA H, et al. Spatiotemporal correlation of ultrasound-contrast-agent dilution curves for angiogenesis localization by dispersion imaging[J]. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 2013, 60(12): 2665-2669.
- [49] MAARTEN P J, MASSIMO M, WIJKSTRA H. Contrast-ultrasound diffusion imaging for localization of prostate cancer[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2011, 30(8): 1493-1502.
- [50] RIZZO G, TONIETTO M, CASTELLARO M, et al. Bayesian quantification of contrast-enhanced ultrasound images with adaptive inclusion of an irreversible component[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2017, 36(4): 1027-1036.
- [51] GUO L, WANG D, XU H, et al. CEUS-based classification of liver tumors with deep canonical correlation analysis and multi-kernel learning[C]//*Proceedings of the 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. [S.l.]: IEEE, 2017: 1748-1751.
- [52] GUO L, WANG D, QIAN Y, et al. A two-stage multi-view learning framework based computer-aided diagnosis of liver tumors with contrast enhanced ultrasound images[J]. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 2018, 69(3): 343-354.
- [53] MENG F, SHI J, GONG B, et al. B-mode ultrasound based diagnosis of liver cancer with CEUS images as privileged information[C]//*Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS)*. Honolulu, HI, USA: IEEE, 2018: 3124-3127.
- [54] ZHANG H, GUO L, WANG D, et al. Multi-source transfer learning via multi-kernel support vector machine plus for B-mode ultrasound-based computer-aided diagnosis of liver cancers[J]. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 2021, 25(10): 3874-3885.
- [55] HAN X, GONG B, GUO L, et al. B-mode ultrasound-based CAD for liver cancers via multi-view privileged information learning[J]. *Neural Networks*, 2023, 164: 369-381.
- [56] ZHANG H, GUO L, WANG J, et al. Multi-view feature transformation based SVM+ for computer-aided diagnosis of liver cancers with ultrasound images[J]. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 2023, 27(3): 1512-1523.
- [57] LIANG X, LIN L, CAO Q, et al. Recognizing focal liver lesions in CEUS with dynamically trained latent structured models [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2016, 35(3): 713-727.
- [58] AZIZI S, BAYAT S, YAN P, et al. Deep recurrent neural networks for prostate cancer detection: Analysis of temporal enhanced ultrasound[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2018, 37(12): 2695-2703.
- [59] WU K, CHEN X, DING M, et al. Deep learning based classification of focal liver lesions with contrast-enhanced ultrasound [J]. *Optik*, 2014, 125(15): 4057-4063.
- [60] LUECK G J, KIM T K, BURNS P N, et al. Hepatic perfusion imaging using factor analysis of contrast enhanced ultrasound [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2008, 27(10): 1449-1457.
- [61] KONDO S, TAKAGI K, NISHIDA M, et al. Computer-aided diagnosis of focal liver lesions using contrast-enhanced ultrasonography with perflubutane microbubbles[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2017, 36(7): 1427-1437.
- [62] CALEANU C D, SIMION G. A bag of features approach for CEUS liver lesions investigation[C]//*Proceedings of the 2019 42nd International Conference on Telecommunications and Signal Processing (TSP)*. Budapest, Hungary: IEEE, 2019: 323-326.
- [63] ZHANG J, DING M, MENG F, et al. Quantitative evaluation of two-factor analysis applied to hepatic perfusion study using

- contrast-enhanced ultrasound[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2013, 60(2): 259-267.
- [64] HU H T, WANG W, CHEN L D, et al. Artificial intelligence assists identifying malignant versus benign liver lesions using contrast-enhanced ultrasound[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 2021, 36(10): 2875-2883.
- [65] YANG Z, GONG X, GUO Y, et al. A temporal sequence dual-branch network for classifying hybrid ultrasound data of breast cancer[J]. *IEEE Access*, 2020, 8: 82688-82699.
- [66] TONG T, GU J, XU D, et al. Deep learning radiomics based on contrast-enhanced ultrasound images for assisted diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis[J]. *BMC Medicine*, 2022, 20(1): 74-88.
- [67] WAN P, CHEN F, LIU C, et al. Hierarchical temporal attention network for thyroid nodule recognition using dynamic CEUS imaging[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2021, 40(6): 1646-1660.
- [68] ZHAO Q X, HE X L, WANG K, et al. Deep learning model based on contrast-enhanced ultrasound for predicting early recurrence after thermal ablation of colorectal cancer liver metastasis[J]. *European Radiology*, 2023, 33(3): 1895-1905.
- [69] MA Q P, HE X L, LI K, et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasound radiomics for hepatocellular carcinoma recurrence prediction after thermal ablation[J]. *Molecular Imaging and Biology*, 2021, 23(4): 572-585.
- [70] LIU D, LIU F, XIE X, et al. Accurate prediction of responses to transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma by using artificial intelligence in contrast-enhanced ultrasound[J]. *European Radiology*, 2020, 30(4): 2365-2376.
- [71] ZHANG Y, WEI Q, HUANG Y, et al. Deep learning of liver contrast-enhanced ultrasound to predict microvascular invasion and prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Frontiers in Oncology*, 2022, 12: 1-9.
- [72] LIU F, LIU D, WANG K, et al. Deep learning radiomics based on contrast-enhanced ultrasound might optimize curative treatments for very-early or early-stage hepatocellular carcinoma patients[J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(4): 397-413.

作者简介:



万鹏(1993-),男,博士,讲师,研究方向:医学超声图像分析、机器学习、影像组学分析, E-mail: pengwan@nuaa.edu.cn。



刘晗(1998-),男,硕士研究生,研究方向:人工智能在超声影像学的应用。



赵俊勇(1995-),男,博士研究生,研究方向:医学影像分析和人工智能。



薛海燕(1985-),女,医师,硕士研究生,研究方向:人工智能在超声影像学的应用。



刘春蕊(1991-),女,医师,博士研究生,研究方向:人工智能在超声影像学的应用。



邵伟(1986-),男,博士,副教授,研究方向:医学病理图像分析、机器学习、生物信息。



孔文韬(1976-),男,博士,主任医师,研究方向:腹部超声、乳腺超声、超声造影及肝肿瘤超声介入治疗。



张道强(1978-),通信作者,男,博士,教授,研究方向:模式识别、数据挖掘和医学图像分析, E-mail: dqzhang@nuaa.edu.cn。

(编辑:王静)