

2.5 标准误差计算 根据直线回归方程、残差 = $y_{ij} - \hat{y}$ 、 $\sum (y_{ij} - \hat{y})^2$

$(y_{ij} - \hat{y})^2$, 计算出标准误: $S_{YX} = \sqrt{\frac{\sum (y_{ij} - \hat{y}_{ij})^2}{2N-2}}$

2.6 系统误差的估计值及其置信区间计算 根据美国

CALL'88 允许变异或本室允许偏差范围, 试验方法(Y)与对照方法(X)的偏倚要求应该小于 1/4CLIA'88 允许差, 因此将 Fe 的医学决定水平浓度定为 $X_c = 26.85 \mu\text{mol/L}$ 。将 X_c 代入回归方程, 计算两检测法之间的系统误差的估计值(\hat{B}_c)和置信区间($|\hat{B}_{Clow}, \hat{B}_{Chigh}|$), 根据 $\hat{B}_c = a + (b-1)X_c$ 得到试验方法(Y)相对于对照方法(X)系统误差的估计值为 $2.2967 \mu\text{mol/L}$; X_c 水平下的系统误差的 95% 的可信区间 $|\hat{B}_{Clow}, \hat{B}_{Chigh}| = [1.03, 3.57] (\mu\text{mol/L})$, 根据允许误差 = $\pm BIAS(\%) \times X_c = \pm 20\% \times 21 = [-5.17, 5.31] (\mu\text{mol/L})$, 可见 $|\hat{B}_{Clow}, \hat{B}_{Chigh}|$ 小于允许误差, 因此系统误差符合临床要求。

3 讨 论

铁是人体极其重要的微量元素之一, 在体内的生理作用主要是合成血红素的原料, 用以合成血红蛋白, 其次用于合成肌红蛋白、细胞色素、过氧化物酶, 还有少量用于合成非血红素化合物铁硫蛋白等。血清铁是评价人体铁离子水平的重要指标之一, 目前市售的诊断试剂盒多为国外生产, 且试剂盒的稳定性和抗干扰性较差, 国内自主研发的产品通过干扰物实验、稳定性实验, 结果显示其化学性优良, 稳定性好, 并且抗干扰性

• 临床生物化学与检验论著(全军检验大会优秀论文) •

明显优于同类产品, 便于在临幊上推广使用。本实验室根据 EP9-A 有关文件, 结合临幊工作实际情况选择不同 Fe 浓度的患者新鲜血清标本 100 例, 用进口 ROCHE 生化诊断试剂和北京九强生物科技公司生化诊断试剂对 Fe 的检测结果进行比对及偏倚评估研究。在 OLYMPUS AU5421 生化分析仪上, 评估了国产与进口生化诊断试剂临幊测定值的相符合性, 以方法学比对评估的系统误差小于 1/2 CLIA'88 的允许误差范围属临幊可接受水平, 结果显示国产与进口生化诊断试剂测定值相符, 说明国产生化试剂在临幊应用方面具有相同的应用价值。

参考文献

- [1] CLSI. EP9-A2 Method comparison and bias estimation using patient samples [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2002.
- [2] 刘斌剑, 郑淑辉, 胡俊, 等. 不同检测系统生化指标测定结果的偏倚评估与可比性研究 [J]. 华中医学杂志, 2007, 31(1): 13-16.
- [3] 殷昌斌, 刘巍, 李家伟, 等. 非配套检测系统的溯源性和可比性 [J]. 现代检验医学杂志, 2008, 23(4): 122-124.
- [4] 刘月芳, 刘正洁. 国产与进口生化试剂的分析和比较 [J]. 中国医药导刊, 2009, 11(2): 286-287.

(收稿日期: 2012-08-09)

基于多个神经网络模型组合诊断乙型肝炎肝纤维化的研究*

李 波, 孙志强, 李筱涵, 李小溪, 毛远丽[△]

(中国人民解放军第三〇二医院临床检验中心, 北京 100039)

摘要: 目的 为提高神经网络模型诊断肝纤维化的灵敏度和特异度, 联合多个网络模型进行诊断。方法 留取 84 例具有明确病理诊断的患者样本, 根据参考文献选择适合肝纤维化诊断的血清学及血液学指标, 建立 3 个不同的神经网络诊断模型, 通过分层随机方法分成训练组和验证组, 以病理诊断结果作为金标准, 计算模型判断的准确率、灵敏度、特异度等指标。结果 三个模型对乙型肝炎肝纤维化诊断的准确率为分别为 74%、76%、68%, 敏感度分别为 62%、84%、50%, 特异度为 79%、70.8%、87.5%。三个模型结果进行联合分析诊断的准确率、灵敏度与特异度分别为 82%、76.9%、87.5%, 结果优于单个模型诊断价值。结论 联合多个神经网络模型较单一模型对乙型肝炎导致的肝纤维化诊断具有较高的敏感度及特异度。

关键词: 人工神经网络; 肝纤维化; 活检

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.20.011

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)20-2457-03

Study on multiple neural network model for diagnosis of hepatitis B hepatic fibrosis*

Li Bo, Sun Zhiqiang, Li Xiaohan, Li Xiaoxi, Mao Yuanli[△]

(Center of Clinical Laboratory, the 302nd Hospital of PLA, Beijing 100039, China)

Abstract: Objective To improve the sensitivity and specificity of the neural network model in diagnosis of liver fibrosis, a combined model with multiple network models for liver fibrosis diagnosis was established. **Methods** A total of 84 patient samples with biopsy were collected. According to some references, we selected several serum or blood markers to establish 3 different models. The 84 cases were divided into training subset and validation subset by stratified sampling. Using biopsy results as gold standard, accuracy, sensitivity and specificity of the model were assessed. **Results** 3 models' accuracy were 74%, 76% and 68%, Sensitivity were 62%, 84%, 50%, and specificity were 79%, 70.8%, 87.5% respectively. Accuracy, sensitivity and specificity of combined model were 82%, 76.9% and 87.5%, which was better than the any single model. **Conclusion** Combining more than one models had better sensitivity and specificity than any of individual model.

Key words: artificial neural network; liver fibrosis; biopsy

* 基金项目: 军队“十一五”科技攻关课题(06G143)。 △ 通讯作者, E-mail: maoyuanlee@yahoo.com。

全球约有3.5亿人被HBV感染,尤其在中国,HBV感染的情况更加严重。约40%以上的慢性乙型肝炎(CHB)患者会发展成肝硬化或肝癌^[1]。肝组织活检作为诊断肝纤维化的金标准存在各种缺点,由于穿刺问题导致肝活检只有65%左右的正确率,因此,发展无创的肝纤维化诊断模型具有很高的临床实用性^[2]。利用无创模型预测患者纤维化的风险度,而只对高风险的患者进行肝活检,将会大大降低肝活检的数量。目前已经有很多血清标志物模型被研究,但是,很多模型因为采用了一些非常规或复杂的检测项目而缺乏临床实用性,事实上,采用临床常规指标,如血常规或肝功能指标,不仅结果容易获取,同时也有利于实验室间进行比对^[3]。人工神经网络(ANN)可用于建立非线性的预测模型,比传统的统计模型具有一定的优越性,已广泛应用于疾病预测、诊断及分类^[4]。研究者在先前的工作中利用常规血清学指标建立了一个6指标的诊断模型,并进行了临床验证^[5]。在此项研究中,又建立了2个诊断模型,并将3个模型结合起来进行肝纤维化进行诊断,目的在于进一步提高诊断的效率,减少部分患者的肝穿刺必要性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 84例样本病例均来自本院2008年5月至2011年3月的住院患者,均为HBsAg阳性并进行肝组织活检确诊,其中男性54例,女性30例,年龄1~80岁,平均(32±15)岁。经肝组织活检确定S分期,患者样本为实施肝活检当日采集,血清样本采用真空负压带分离胶干燥管采集,血浆样本采用1:9枸橼酸钠抗凝管采集,全血样本采用EDTA-K₂抗凝管采集。

1.2 排除与纳入标准

1.2.1 排除标准 (1)合并其他类型肝病的患者,如丙型肝炎、急性肝病、肝癌等;(2)合并系统性疾病,如心血管疾病、糖尿病、造血系统疾病等;(3)在进行肝组织活检或常规血清学检测前进行用药治疗的患者;(4)缺乏部分血清学指标数据的患者。

1.2.2 纳入标准 (1)经病原学确诊为慢性乙型病毒性肝炎的门诊或住院患者;(2)不具备排除标准中的任一项。

1.3 指标选取 根据参考文献,选取年龄、天冬氨酸氨基转移酶(ALT)、凝血酶原时间(PT)、血小板(PLT)、γ-谷氨酰基转移酶(GGT)、直接胆红素(DBIL)、前清蛋白(PAL)、腺苷脱氨酶(ADA)、透明质酸(HA)、Ⅳ型胶原(IV-Col)、尿素(UREA)、α-巨球蛋白(AMG)等12项作为神经网络模型输入指标。各模型指标见表1。

表1 各模型所包含指标

序号	包含指标
模型1	AST、GGT、PLT、DBIL、PT、年龄
模型2	AST、GGT、PLT、ADA、PAL、IV-C、AMG、DBIL、PT、年龄
模型3	年龄、HA、AMG、AST、PLT、UREA

1.4 检测方法

1.4.1 病理分级分期 实施病理诊断的患者均知情同意并签署知情同意书,病理检查采用16G活检针,按无菌要求进行多位点采样,保证所取肝组织长度为1.5~2.0cm,由本院病理科医师进行双盲阅片,按照慢性肝炎病理分级分期标准作出组织学诊断。

1.4.2 血清学指标检测 OLYMPUS AU5400全自动生化分

析仪对9项指标进行测定,包括ALT、AST、ALB、TBIL、DBIL、CHE、PAL、ADA、GGT;ACL9000血凝仪对PT进行检测,PLT检测由SYSMEX 2100血细胞分析仪完成,AMG、HPT、APO-A1由BECKMAN IMAGE特种蛋白分析仪进行检测,肝纤维化四项(HA、LN、PCⅢ和ⅣC)用酶联免疫吸附试验检测。

1.5 病例分组 按照病理诊断纤维化分期结果,将所有样本分为2组,分为轻度纤维化组(S≤2)和显著纤维化组(S>2),其中轻度纤维化组40例,占47.62%,显著纤维化组44例,占52.38%。将所有病例进行分层随机抽样进行分组,其中34例样本用于模型训练,50例用于模型验证。

1.6 人工神经网络设置 选用三层误差反向传播(BP)神经网络构建模型,3个模型输入节点数分别为6、10、7,隐含节点数为13、21、15,输出节点数均为1。将所有样本进行归一化处理,学习速率取0.8,动量因数选用0.95,最大迭代次数20000,预期误差为小于10⁻⁴,网络计算结果取cutoff值为0.5,≥0.5为阳性(显著纤维化),<0.5为阴性(轻度纤维化),以肝组织活检结果为标准进行判断。

1.7 统计学处理 采用自主开发的神经网络医疗诊断系统进行神经网络分析,采用SPSS13.0软件进行统计学分析。通过验证后计算模型的正确率、灵敏度、假阳性率、假阴性率、特异度、Youden指数、阳性似然比、阴性似然比、阳性预测值、阴性预测值等指标对模型的诊断效率进行评价,采用Logistic回归方法对3个模型进行联合分析。

2 结 果

2.1 模型诊断结果 将验证组50例样本应用3个网络以及组合模型进行测试。经过测试后统计测试结果,3个模型对肝纤维化诊断的准确率为分别为74%、76%、68%。敏感度分别为62%、84%、50%,特异度为79%、70.8%、87.5%。3个模型结果进行联合分析诊断的准确率,灵敏度与特异度分别为82%、76.9%、87.5%,结果优于单个模型的诊断价值。结果见表2~3。

表2 各模型诊断结果表

ANN诊断结果	病理诊断结果(n)		
	显著纤维化(S3、S4)	轻度纤维化(S1、S2)	
模型1	阳性	18	5
	阴性	8	19
模型2	阳性	21	7
	阴性	5	17
模型3	阳性	13	3
	阴性	13	21
联合模型	阳性	20	3
	阴性	6	21

2.2 模型诊断实验评价 完成模型测试后,根据测试结果,以肝组织活检结果作为金标准,将模型的测试结果与病理结果作ROC曲线,并计算曲线下面积(AUC)和95%可信区间,同时计算各个模型对肝纤维化检测结果与肝组织活检结果之间的相关性。结果见图1、表4。可见神经网络模型与肝组织活检有很好的相关性且神经网络模型联合试验诊断价值高于单个模型。

表 3 各模型实验评价结果表

模型	正确率	灵敏度	特异度	Youden 指数	阳性似然比	阴性似然比	阳性预测值	阴性预测值
模型 1	0.74	0.692	0.792	0.484	3.326	0.388	0.783	0.703
模型 2	0.76	0.840	0.708	0.548	2.877	0.226	0.75	0.809
模型 3	0.68	0.500	0.875	0.375	4.000	0.571	0.813	0.618
联合模型	0.82	0.769	0.875	0.644	6.152	0.264	0.869	0.778

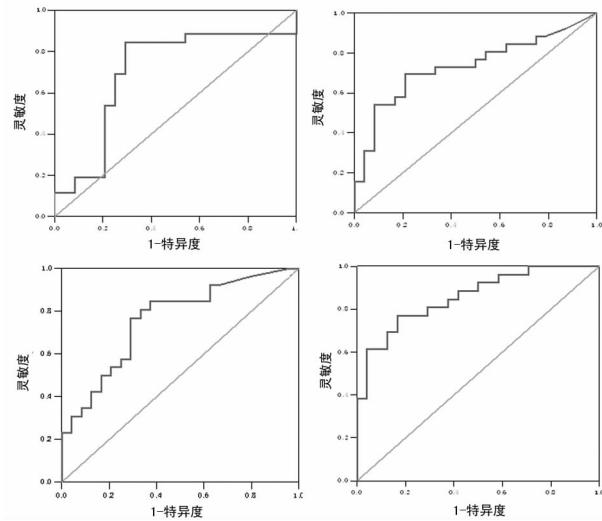


图 1 各个模型检测结果数值分布及其 ROC 曲线

表 4 各个模型及模型组合 ROC 曲线诊断及相关性分析

模型	ROC 曲线诊断				Spearman 相关分析	
	AUC	标准差	P 值	95% 可信区间	相关系数	P 值
模型 1	0.70	0.080	0.014	0.544~0.859	0.405	0.004
模型 2	0.73	0.073	0.005	0.592~0.876	0.350	0.013
模型 3	0.76	0.068	0.002	0.627~0.894	0.451	0.001
联合模型	0.85	0.052	0.000	0.756~0.959	0.619	0.000

3 讨 论

肝纤维化是绝大多数慢性肝病的共同病理过程,该过程同时伴有肝细胞的炎症性坏死,肝脏纤维化是机体对肝细胞损伤后的修复过程。肝纤维化过程中伴随着肝脏生物化学的改变,许多肝脏生化指标在此过程中出现异常,由于肝组织活检的局限性,利用血清学指标动态评价肝纤维化的过程,以及监测患者抗病毒治疗的疗效具有极高的临床实用性。

在研究过程中,筛选出多项常规检测指标作为诊断肝纤维化的指标,其中 PLT、GGT、AST 等指标已经被大家所认可,具有廉价高效的优点^[6],研究者结合筛选的 6 指标组合和参考文献所获得的另外 2 个指标组合,利用三层误差反向传播(BP)神经网络算法分别构建不同的诊断模型,但基于各个诊断模型存在的差异性,同时独立的模型有限的诊断能力,采用 Logistic 回归模型的方法将 3 个网络模型进行组合,结果显示,组合

后的模型在灵敏度和特异度方面均较单个模型有显著的提高,其准确率,灵敏度与特异度分别为 82%、76.9%、87.5%。ROC 曲线诊断结果显示,该组合模型的 AUC 达到 0.857,相关性分析表明,组合模型与纤维化程度的相关性也要好于单个模型($r=0.619$)。

Logistic 回归模型被广泛应用于肝纤维化的无创诊断模型,而神经网络模型由于其优越的非线性曲线构建能力也被部分学者所采用,例如 Wang 等^[7]所构建的 10 指标的神经网络诊断模型就取得了不错的诊断效果。研究者在研究过程中分别采用了这两种不同的建模方式进行模型建立,但由于受样本选择的影响,此种模型在诊断效率上未取得令人满意的结果。为进一步提高诊断模型的敏感性和特异性,研究者采取将两种方法相结合的办法,联合多个模型进行诊断,取得了满意的结果,同时,采用常规检测项目作为输入指标,增强了模型的临床实用性,3 个模型采用的项目部分重复,也没有增加多余的检测量,所以,联合模型诊断是一个具有实用性的新思路。

参考文献

- [1] Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue[J]. J Med Virol, 2000, 61(3):362-366.
- [2] Siddique I, El-Naga HA, Madda JP, et al. Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. Scand J Gastroenterol, 2003, 38(4):427-432.
- [3] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2007, 45(2):507-539.
- [4] Wang CH, Mo LR, Lin RC, et al. Artificial neural network model is superior to logistic regression model in predicting treatment outcomes of interferon-based combination therapy in patients with chronic hepatitis C[J]. Intervirology, 2008, 51(1):14-20.
- [5] 李波,孙志强,李伯安,等. 血清学指标在慢性乙型肝炎肝纤维化诊断中的应用评价及神经网络纤维化诊断模型的建立[J]. 传染病信息, 2010, 23(4):209-213.
- [6] Munteanu M. Non-invasive biomarkers FibroTest-ActiTest for replacing invasive liver biopsy: the need for change and action[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2007, 16(2):173-174.
- [7] Wang D, Wang Q, Shan F, et al. Identification of the risk for liver fibrosis on CHB patients using an artificial neural network based on routine and serum markers[J]. BMC Infect Dis, 2010, 10:251.

(收稿日期:2012-08-09)