

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.02.012

基于超声射频流的射频时间序列信号对乳腺良恶性病变的鉴别诊断效能分析

庄淑莲 乔妙 袁钰妍 李港超 张建兴 林庆光 李安华

【摘要】 目的 探讨以超声射频流为基础的射频时间序列信号特征参数对乳腺良恶性病变的鉴别诊断效能。方法 收集 137 例乳腺病灶的超声二维图像和射频数据。所有超声射频数据均使用实验室开发的射频时间序列信号分析软件进行定量分析, 最终得出 9 个谱特征参数, 分别为 SMR 分形维数、Higuchi 分形维数、斜率、谱截距、中频、S1、S2、S3 及 S4。116 例病灶经病理结果确诊, 其中 86 例病灶为恶性, 30 例病灶为良性, 21 例病灶经随访诊断为良性。建立 Logistic 回归模型, 计算射频时间序列谱特征参数单一参数、回归模型联合参数对乳腺良恶性病灶的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值, 绘制受试者操作特征 (ROC) 曲线及计算曲线下面积 (AUC) 评价其对乳腺癌的鉴别诊断价值。**结果** 多因素回归分析显示, 最后进入 Logistic 模型的参数为 Higuchi 分形维数、S2、S4, 射频时间序列谱特征参数诊断乳腺病灶良恶性的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值最高值分别为 90.7% (S2)、92.2% (Higuchi 分形维数、S4)、86.1% (回归模型)、93.9% (S4)、79.6% (回归模型), 而 ROC AUC 较高的分别为 0.910 (S4)、0.930 (回归模型), 两者比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 基于超声射频流的射频时间序列信号特征参数对亚分辨率组织微结构在物理属性方面提供了定量数据, 对乳腺疾病良恶性病变的鉴别诊断效能良好。

【关键词】 乳腺疾病; 超声; 超声射频流; 射频时间序列; 微结构; 鉴别诊断

Differential diagnostic performance of radio frequency signal time series based on ultrasonic radio frequency flow for benign and malignant breast lesions Zhuang Shulian [△], Qiao Miao, Yuan Yuyan, Li Gangchao, Zhang Jianxing, Lin Qingguang, Li Anhua. [△] Department of Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

Corresponding author, Lin Qingguang, E-mail: linqg1988@163.com; Li Anhua, E-mail: Liah1958@163.com

【Abstract】 **Objective** To assess the differential diagnostic performance of spectral characteristic parameters of radio-frequency (RF) signal time series based on ultrasonic RF flow for benign and malignant breast lesions. **Methods** Two dimensional B-mode ultrasound images and RF data of 137 breast lesions were collected. All ultrasonic RF data were quantitatively analyzed with a software developed by our laboratory for ultrasonic RF time series analysis. Finally, nine spectral characteristic parameters were obtained, including SMR fractal dimension, Higuchi fractal dimension, slope, intercept, mid-band fit, S1, S2, S3, and S4. All of the 116 breast lesions were pathologically diagnosed. 86 lesions were confirmed to be malignant, 30 lesions were benign and 21 lesions were diagnosed as benign after follow-up. The sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative predictive values of individual parameter of RF time series spectral characteristic parameters and combined parameters of regression models were calculated, as well as Logistic regression model was established. The receiver operating characteristic (ROC) curve and the area under ROC curve (AUC) were obtained to evaluate the differential diagnostic values of these parameters for benign and malignant breast lesions. **Results** Multivariate regression analysis showed that the parameters finally included into the Logistic model were Higuchi fractal dimension, S2, and S4. The highest sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative predictive values of RF time series spectral characteristic parameters in the diagnosis of breast lesions were 90.7% (S2) and 92.2% (Higuchi fractal dimension, S4), 86.1% (regression model), 93.9% (S4) and 79.6% (regression model), respectively. The AUCs could reach up to 0.910 (S4) and 0.930 (regression model), and there was no statistical significance between them ($P > 0.05$). **Conclusions** The characteristic parameters of RF signal time series based on ultrasonic RF flow provide quantitative data on the sub-resolution tissue microstructure in

作者单位: 510120 广州, 广州中医药大学第二附属医院超声影像科 (庄淑莲, 乔妙, 袁钰妍, 李港超, 张建兴); 510060 广州, 中山大学肿瘤防治中心超声科 (林庆光, 李安华)

通信作者, 林庆光, E-mail: linqg1988@163.com; 李安华, E-mail: Liah1958@163.com

terms of physical properties, which yields high differential diagnostic efficiency for benign and malignant breast lesions.

[Key words] Breast disease; Ultrasound; Ultrasonic radio frequency flow; Radio frequency time series; Microstructure

二维灰阶超声成像仅提取了回波信号中的幅度信息,对原有回波信号进行了对数压缩,这个数据处理过程过滤了大量的原始信息,导致其对组织内部细微结构的分辨能力降低。回波射频信号包含大量与组织微结构相关的频率信息。超声射频对组织微结构改变的定量分析已经成为超声信号处理研究领域的研究热点。基于超声射频流的射频时间序列在乳腺病灶中的诊断价值相关报道较少。在既往关于超声射频信号多方面研究的基础上,本研究进一步探讨基于超声射频流的射频时间序列信号特征参数对乳腺病变细微结构的诊断价值,旨在寻找一种更加精准的、以计算机为基础的新型组织表征技术和定量超声诊断方法。

对象与方法

一、研究对象

选择2012年6月至2014年11月在中山大学肿瘤防治中心就诊的131例患者共137个乳腺病灶。纳入标准:初诊未治的乳腺实性肿块。排除标准:有乳腺外科手术史者、现存乳房植入物者、1年内进行过乳腺穿刺者、怀孕或哺乳期者。131例患者的年龄为46(17,83)岁,病灶最大直径为18.0(12.5,27.0)mm。所有病灶均以病理或随访结果(随访2年以上病灶无明显变化判定为良性)为最后诊断标准。本研究经中山大学肿瘤防治中心伦理委员会(批件号:SL-B2023-635-01)

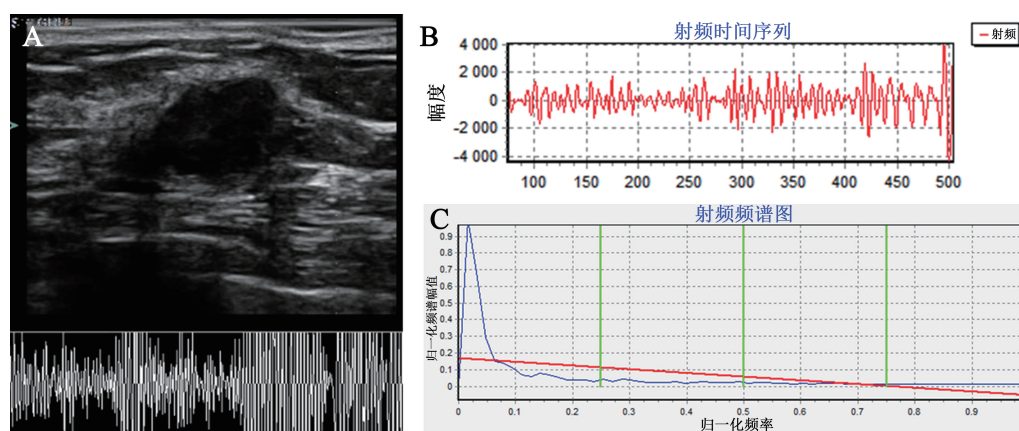
批准,均征得受试者的知情同意。

二、仪器与方法

使用加拿大Ultrasonix公司的Sonix TOUCH超声扫描仪,采用L14-5超声探头,中心频率6MHz,于病灶最大横切面连续采集10s来自病灶随时间变化的背向散射序列射频回波信号及二维灰阶图像。采样参数:0.25的机械指数、33Hz的帧频、76dB的动态范围和3.0cm的成像深度,其他成像设置如时间增益补偿、总增益、功率等也保持统一,以控制任何潜在的衰减和保证检查的可比性(图1A)。

三、特征参数提取方法

基于Microsoft Visual Studio 2010自编的射频时间序列信号分析软件Ultrasound System,解调获取的射频信号,并显示任意一帧数据的超声二维灰阶图像,在病灶内勾勒感兴趣区(ROI),选取图像中病灶最大切面的矩形ROI,大小为 $M \times N$,ROI尽量包含病灶组织以获得尽可能多的信息,截取ROI内 $M \times N$ 个像素点的超声背向散射序列射频回波信号,ROI内的每一像素点采集时间内所有帧数据的总和即为该样本的射频时间序列(图1B)。针对每一例样本,对归一化频谱进行直线稳健拟合(图1C),提取每一个超声射频时间序列的9个特征参数,即SMR分形维数、Higuchi分形维数、斜率(Slope)、截距(Intercept)、Mid-band fit和S1、S2、S3、S4。



注:A为射频信号取图操作过程;B为超声射频时间序列;C为射频时间序列归一化频谱。

图1 射频时间序列参数提取过程

四、统计学处理

采用 SPSS 25.0 分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 *t* 检验；非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，组间比较采用秩和检验。以射频时间序列信号得到特征参数为自变量，以乳腺病灶的良恶性类型为因变量，建立 Logistic 回归模型，使用逐步向前法（纳入标准 $P < 0.05$ ，排除标准 $P > 0.10$ ），对 Logistic 回归模型拟合程度采用似然比检验。分析单一参数及回归模型诊断乳腺良恶性病变的鉴别诊断效能，计算灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值及阴性预测值，绘制受试者操作特征（ROC）曲线及计算曲线下面积（AUC），评价其对乳腺癌的诊断价值并得出鉴别临界点，应用 MedCalc 软件对 ROC AUC 进行两两比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、乳腺病灶病理结果

137 例病灶中，经病理结果证实为乳腺癌 86 例，其中浸润性癌（非特殊类型）83 例、黏液癌 2 例、神经内分泌癌 1 例；30 例为良性病变，其中纤维腺瘤 14 例、导管内乳头状瘤 7 例、腺病 7 例、需鉴别纤维腺瘤与纤维腺病 1 例、炎症改变 1 例；其余 21 个病灶经随访 2 年以上无明显变化确诊为

良性病变。

二、射频时间序列谱特征参数的诊断效能分析

最后有三个谱特征参数（Higuchi 分形维数、S2、S4）进入 Logistic 回归模型，回归方程为： $\text{Logit } P = 10.388 \times \text{Higuchi Fractal Dimension} - 6.738 \times S2 + 45.149 \times S4 - 22.430$ 。对上述模型行似然比检验，具有统计学意义（ $\chi^2 = 92.813, P < 0.001$ ），对各回归系数的 Wald χ^2 检验显示，Higuchi 分形维数、S2、S4 的 P 均 < 0.05 （表 1）。9 个单一参数及回归模型鉴别乳腺病灶的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值、ROC AUC 及鉴别临界点见表 2 和图 2，S3、S4、Logistic 回归模型与其他谱特征参数的 ROC AUC 两两比较差异均有统计学意义（ P 均 < 0.05 ），S3 与 S4 之间、S4 与 Logistic 回归模型二者之间的 ROC AUC 比较差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），S3 与 Logistic 回归模型二者之间的 ROC AUC 比较差异有统计学意义（ $P = 0.017$ ）。

讨 论

自 70 年代初以来，通过定量分析从组织反向散射的射频信号超声波已被用于组织表征。射频

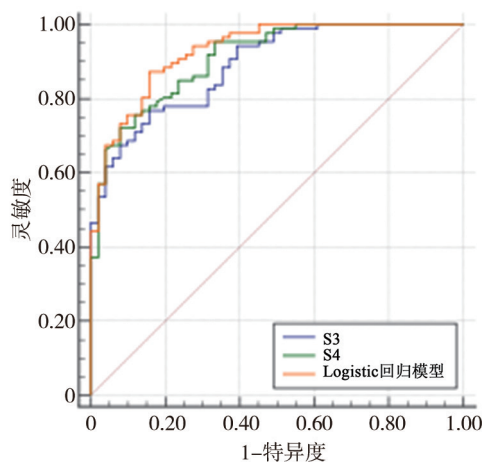
表 1 Logistic 回归模型分析结果

参 数	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	OR	OR 的 95% CI	
						下限	上限
Higuchi 分形维数	10.388	4.000	6.746	0.009	32 000	12.795	82 440 816.463
S2	-6.738	2.856	5.566	0.018	0.001	<0.001	0.320
S4	45.149	9.939	20.637	<0.001	4E+19	14.07E+11	1.169E+28
常数	-22.430	5.605	16.014	<0.001	<0.001		

表 2 单一参数及联合参数的诊断效能分析结果

参 数	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值	AUC	P 值	鉴别临界点	约登指数
SMR 分形维数	0.791	0.608	0.723	0.773	0.633	0.713	<0.001	0.748	0.399
Higuchi 分形维数	0.628	0.922	0.737	0.931	0.595	0.801	<0.001	1.382	0.550
Slope	—	—	—	—	—	0.424	—	—	—
Intercept	0.698	0.510	0.628	0.706	0.500	0.630	<0.001	0.188	0.208
Midband_fit	0.884	0.451	0.723	0.731	0.697	0.719	<0.001	0.064	0.335
S1	0.721	0.490	0.635	0.705	0.510	0.627	<0.001	3.161	0.211
S2	0.907	0.490	0.782	0.750	0.758	0.782	<0.001	0.524	0.397
S3	0.767	0.843	0.723	0.892	0.683	0.890	0.017	0.358	0.610
S4	0.721	0.922	0.796	0.939	0.662	0.910	0.083	0.302	0.643
Logistic 回归模型	0.872	0.843	0.861	0.904	0.796	0.930	—	0.110	0.715

注：—为无数据。



注: Logistic 回归模型、S4、S3 诊断乳腺病变良恶性的 ROC AUC 分别为 0.930、0.910、0.890。

图 2 S3、S4、Logistic 回归模型诊断乳腺病变良恶性的 ROC 曲线

频谱分析的特征通常是从一帧射频数据中得出的。基于超声射频流的射频时间序列是根据源自恒定组织位置和深度的超声射频回波序列计算得出的,充分利用超声信号的频率、幅度和相位信息,亚波长背向散射的频率依赖性表征组织的细微结构,提供了描述组织微结构的统计学参数,有助于组织分类和疾病鉴别。不同细胞微结构构成的组织产生不同的超声散射模式,这是超声背散射回波射频信号用于组织定征的基础。目前超声射频信号频谱研究证实可有效区分动物组织(牛肝、猪肝、鸡胸和牛肌),鉴别动物组织消融前后的变化,也可应用于眼科肿瘤、前列腺癌病灶检测、乳腺、胰腺疾病及淋巴结鉴别诊断、肝脏弥漫性病变诊断、评价原发性干燥综合征患者的亚临床动脉粥样硬化等^[14]。

也有研究从射频信号中获得应变弹性成像并计算应变参数,从而诊断肝纤维化不同阶段^[5]。一项动物实验研究表明,以超声射频信号和深度学习方法为基础的预测系统有望实现定量、可视化的肝纤维化诊断,这对于无创监测肝纤维化具有重要价值^[6]。Qiao 等^[7]的研究结果显示,基于射频信号的定量超声多参数融合技术能够区分钙化与正常组织,可以更准确地检测乳腺钙化。也有一些研究尝试从射频信号直接提取标准差、熵、时间序列的分形维数、峰度、峰值、模糊熵等各种时域、频域、几何域等特征参数,使用统计学等方法实现乳腺或前列腺肿瘤的良好分类,并证

实具有良好的提升效果^[8-13]。童莹等^[14]采用剪切波变换提取超声射频二维图像的肿瘤特征,用于乳腺肿瘤的分类。本研究前期研究工作小组利用基于超声射频流的射频时间序列信号技术,定量分析乳腺癌动物模型裸鼠 MCF-7 肿瘤组织化学治疗(化疗)前后微结构改变进而早期评价化疗药物疗效,结果表明使用超声射频时间序列信号谱特征参数能够反映肿瘤组织化疗后微结构的改变,谱特征参数的改变早于肿瘤体积的改变,并表现出与肿瘤组织病理学改变有良好的相关性^[15]。超声射频信号时间序列还可监测肿瘤对化疗的反应,并可进一步作为早期区分治疗反应者和无反应者的生物标志物^[16]。研究表明,功率谱回归直线的 Slope、Intercept、Mit-band fit 三个参数对应组织的三个特性:散射体尺寸、密度、声阻抗,且它们之间存在相关关系,而该技术所检测的最重要组织特征是散射体的有效直径,有效散射体大小是决定超声频谱斜率和截距值的重要因素,而声阻抗和散射体密度仅影响截距,这两个因素需有相对较大的变化才能引起类似于散射体尺寸微小变化所产生的截距变化。

本课题前期研究工作小组提取的 137 个乳腺病灶样本的 9 个射频时间序列信号频谱特征参数,包括 SMR 分形维数、Higuchi 分形维数、Slope、Intercept、Mid-band fit 和 S1、S2、S3、S4,结果显示各参数在乳腺恶性病灶中均大于良性病灶^[7]。本研究进一步结果显示,除 slope 外,其余的 8 个单一参数在乳腺良恶性病灶鉴别中有良好的诊断效能,最高分别为:灵敏度 90.7% (S2)、特异度 92.2% (Higuchi 分形维数、S4)、准确度 79.6% (S4)、阳性预测值 93.9% (S4)、阴性预测值 75.8% (S2),ROC AUC 为 0.910 (S4),而多因素回归分析结果显示最后进入 Logistic 模型的参数为 Higuchi 分形维数、S2、S4,提示这三个谱特征参数对鉴别乳腺实性肿块的良好性具有更重要的价值。以谱特征参数 Higuchi 分形维数、S2、S4 为自变量的 Logistic 回归模型对乳腺肿块良恶性鉴别预报能力的 ROC AUC 为 0.930,准确率为 86.1%,从数据中可看出射频时间序列信号谱特征参数 ROC AUC 均大于 0.90,说明鉴别能力良好,表明射频时间序列参数能携带组织微结构信息,可用于鉴别乳腺病灶的良好性,减少不必要穿刺活检。

关于射频时间序列中组织微结构信息的可能来源及机制目前尚无定论, Moradi 等 (2009 年)

认为, 既然超声波能引起波传播方向上的机械力, 那么在射频时间序列中的组织类型依赖信息的存在可以归因于超声波持续发射引起的低频机械激励下的微结构振动。其研究结果显示, 作用于组织的声功率的减少和影像深度的增加均可降低声能, 对基于射频时间序列的组织分类准确度有负向影响, 换言之, 射频时间序列中组织依赖变化的水平与作用组织的能量强度有直接关系, 这是对射频时间序列中组织分类信息产生的微观振动诱导机制的一种确认。

本研究存在一定的局限性, 由于样本量有限, 未进行进一步的亚组分析, 包括临床分期和病理分型, 在未来将积累更多的样本后对谱特征参数进行应用价值进行更详尽的评价。此外, 图像深度、声能量、影像帧频、射频时间序列长度以及ROI大小对于射频时间序列特征的组织分类能力及疾病诊断准确度的关系有待进一步研究。

基于超声射频流的射频时间序列信号的谱特征参数提供了在物理属性方面对亚分辨率组织微结构的定量数据, 对乳腺病变具有良好的诊断效能, 丰富了超声诊断指标, 有望为乳腺疾病的鉴别诊断开辟一种简单、价廉和无创的影像诊断新方法, 是对常规灰阶超声的重要补充。

参 考 文 献

- [1] Uniyal N, Eskandari H, Abolmaesumi P, et al. Ultrasound RF time series for classification of breast lesions[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2015, 34(2): 652-661.
- [2] Ling W, Quan J, Lin J, et al. Grading fatty liver by ultrasound time-domain radiofrequency signal analysis: an in vivo study of rats[J]. *Exp Anim*, 2018, 67(2): 249-257.
- [3] Lin C Y, Yi T, Gao Y Z, et al. Early detection and assessment of liver fibrosis by using ultrasound RF time series[J]. *J Med Biol Eng*, 2017, 37(5): 717-729.
- [4] Ozisler C, Kaplanoglu H. Evaluation of subclinical atherosclerosis by ultrasound radiofrequency data technology in patients with Behçet's disease[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(5): 781-788.
- [5] Sakalauskas A, Jurkonis R, Gelman S, et al. Investigation of radiofrequency ultrasound-based fibrotic tissue strain imaging method employing endogenous motion[J]. *J Ultrasound Med*, 2019, 38(9): 2315-2327.
- [6] Cheng G, Dai M, Xiao T, et al. Quantitative evaluation of liver fibrosis based on ultrasound radio frequency signals: an animal experimental study[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2021, 199: 105875.
- [7] Qiao M, Guo Y, Zhou S, et al. Breast calcifications detection based on radiofrequency signals by quantitative ultrasound multi-parameter fusion[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2019, 2019: 6196-6199.
- [8] 严郁, 朱伟, 蔡润秋, 等. 基于超声射频信号的乳腺肿瘤分级算法研究[J]. *南京理工大学学报*, 2018, 42(4): 385-391. Yan Y, Zhu W, Cai R Q, et al. Breast tumor classification algorithm based on ultrasound radio frequency signal[J]. *J Nanjing Univ Sci Technol*, 2018, 42(4): 385-391.
- [9] Abdelhafiz D, Yang C, Ammar R, et al. Deep convolutional neural networks for mammography: advances, challenges and applications[J]. *BMC Bioinformatics*, 2019, 20(Suppl 11): 281.
- [10] 林春漪, 邹波, 周建华. 基于超声射频时间序列分析的乳腺病灶良恶性分类[J]. *生物医学工程研究*, 2018, 37(1): 21-26. Lin C Y, Zou B, Zhou J H. Classification of benign and malignant lesions of breast lesions based on ultrasound radio frequency time series analysis[J]. *J Biomed Eng Res*, 2018, 37(1): 21-26.
- [11] Yoon Y H, Khan S, Huh J, et al. Efficient B-mode ultrasound image reconstruction from sub-sampled RF data using deep learning[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2019, 38(2): 325-336.
- [12] Byra M, Jarosik P, Dobruch-Sobczak K, et al. Joint segmentation and classification of breast masses based on ultrasound radio-frequency data and convolutional neural networks[J]. *Ultrasonics*, 2022, 121: 106682.
- [13] 张孜孜, 高凡, 屠娟, 等. 非线性超声射频信号熵对乳腺结节良恶性的定征[J]. *物理学报*, 2021, 70(8): 278-286. Zhang M M, Gao F, Tu J, et al. Classification of benign and malignant breast masses using entropy from nonlinear ultrasound radiofrequency signal[J]. *Acta Phys Sin*, 2021, 70(8): 278-286.
- [14] 童莹, 严郁. 基于超声 RF 信号的乳腺肿瘤分级检测方法[J]. *光电工程*, 2019, 46(1): 180368. Tong Y, Yan Y. The grade classification algorithm of breast tumor based on ultrasound RF signals[J]. *Opto Electron Eng*, 2019, 46(1): 180368.
- [15] Lin Q, Wang J, Li Q, et al. Ultrasonic RF time series for early assessment of the tumor response to chemotherapy[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(2): 2668-2677.
- [16] Li F, Huang Y, Wang J, et al. Early differentiating between the chemotherapy responders and nonresponders: preliminary results with ultrasonic spectrum analysis of the RF time series in preclinical breast cancer models[J]. *Cancer Imaging*, 2019, 19(1): 61.
- [17] 庄淑莲, 周建华, 王建伟, 等. 基于超声射频流的 RF 时间序列信号在乳腺病变良恶性鉴别中的价值[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2016, 13(5): 393-397. Zhuang S L, Zhou J H, Wang J W, et al. Differential diagnosis of breast lesions with RF time-series signal based on ultrasonic radio-frequency flow[J]. *Chin J Med Ultrasound Electron Ed*, 2016, 13(5): 393-397.

(收稿日期: 2023-09-02)

(本文编辑: 林燕薇)