标题

一种利用深度学习预测心脏再同步治疗应答的新方法

短标题

利用深度学习预测心脏再同步化治疗反应

作者

Kristoffer Larsen[a]，理学学士 kalarsen@mtu.edu Zhuo He[b]，博士 zhuoh@mtu.edu Chen Zhao[b]，理学硕士 chezhao@mtu.edu Xinwei Zhang c，医学博士 zhangxinwei_njmu@sina.com Quiying Sha[a]，博士 qsha@mtu.edu Claudio T Mesquita[d]，哲学博士、医学博士 c l a udiotinoco mesquita@gmail.com Diana Paez[e]，教育学硕士、医学博士 d.paez@iaea.org Ernest V. Garcia[f]，哲学博士 ernest.garcia@emory.edu Jiangang Zou c，医学博士、哲学博士、心律学会会士 jgzou@njmu.edu.cn Amalia Peix g，哲学博士、医学博士 atpeix@gmail.com 周伟华[b,h]，哲学博士 whzhou@mtu.edu

机构

[a] 数学科学系，密歇根理工大学，美国密歇根州霍顿市，密歇根州，美国

[b] 计算学院，密歇根理工大学，美国密歇根州霍顿市，美国

[c] 南京医科大学第一附属医院心脏病学系，中国江苏南京

[d] 核医学科，安东尼奥·佩德罗大学医院-EBSERH-UFF，巴西尼泰罗伊

[e] 核医学与诊断影像科，人类健康司，核科学与应用部，国际原子能机构，奥地利维也纳

[f] 放射学与影像科学系，埃默里大学，佐治亚州亚特兰大

[g] 核医学科，心脏病学研究所，古巴哈瓦那

[h] 生物计算中心 与数字健康，计算与网络系统研究所，[a] 以及健康研究所，密歇根理工大学，霍顿，密歇根州 49931，美国

通信地址

周伟华

电子邮件：whzhou@mtu.edu

地址：美国密歇根州霍顿市汤森德大道 1400 号，邮编 49931

Or

阿马利娅·佩克斯

电子邮箱：atpeix@gmail.com

地址：核医学科，心脏病学研究所，Vedado区17号702室，邮编10 400，哈瓦那，古巴

Or

Jiangang Zou

电子邮箱：jgzou@njmu.edu.cn

地址：中国江苏省南京市广州路300号，邮编210029

致谢

本研究得到密歇根理工大学研究卓越基金科研种子基金（项目负责人：周伟华）、密歇根理工大学健康研究所科研种子基金（项目负责人：周伟华）以及密歇根理工大学本科生研究实习计划（项目负责人：Kristoffer Larsen）的资助。此外，本研究还得到中国国家自然科学基金（82070521）、江苏省人民医院临床能力提升项目（JSPH-MA-2020-3）以及江苏省新技术项目（JX233C202103）的资助。作者谨向……表示感谢。

感谢国际原子能机构（IAEA）提供多中心试验数据访问权限：“门控SPECT心肌灌注显像评估心室内同步性在接受心脏再同步治疗的心力衰竭患者管理中的价值”（IAEA VISION-CRT），协调研究方案 E1.30.34。作者还要感谢南京医科大学第一附属医院心脏病学系提供多中心试验数据访问权限：“SPECT引导的左心室导线置入对心脏再同步治疗疗效的增量获益”（GUIDE-CRT）。

摘要

背景。 通过门控单光子发射计算机断层成像心肌灌注成像（SPECT心肌灌注成像）测得的临床参数对于预测接受心脏再同步治疗（CRT）患者的结局具有价值，但仍存在局限性。本研究旨在通过深度学习（DL），将临床变量、心电图（ECG）特征、心脏功能评估参数与门控SPECT心肌灌注成像的极坐标图相结合，以预测心脏再同步化治疗反应。

方法。 本研究纳入了218名接受静息门控SPECT心肌灌注成像的患者。心脏再同步化治疗反应定义为在6个月随访时左心室射血分数（LVEF）增加> 5%。通过结合预训练VGG16模块和多层感知器，构建了一个深度学习模型。向该模型输入两种模态的数据：来自SPECT心肌灌注成像的极坐标图像，以及来自临床特征和心电图参数的表格数据。将梯度加权类激活映射（Grad-CAM）应用于VGG16模块，以提高极坐标图的可解释性。作为对比，使用仅包含表格特征的数据训练了四种机器学习（ML）模型。

结果。对接受心脏再同步治疗植入的218例患者进行了建模，应答率为55.5%（n = 121）。深度学习模型的平均曲线下面积（0.83）、准确率（0.73）、敏感度（0.76）和特异度（0.69）均优于机器学习模型和指南标准。指南建议的准确率为0.53、敏感度为0.75、特异度为0.26。

结论。深度学习模型优于机器学习模型，彰显了利用SPECT MPI极坐标图带来的额外预测优势。直接以医学影像的形式纳入更多患者数据，有助于提高CRT反应预测能力。

关键词: 心脏再同步治疗、SPECT心肌灌注成像、机器学习、深度学习、迁移学习

缩略语

CRT 心脏再同步治疗LVEF 左心室射血分数MPI 心肌灌注成像SPECT 单光子发射计算机断层成像ML 机器学习DL 深度学习TL 迁移学习ECG 心电图HF 心力衰竭Grad-CAM 梯度加权类激活映射

引言

心力衰竭（HF）日益普遍，2009年至2012年间，约有570万名心力衰竭患者[1]。预计从2011年至2030年，患者人数将增加46%，届时年龄≥18 岁及以上的患者总数将超过800万[1]。尽管有相当比例（30%–40%）的患者无法从心脏再同步治疗（CRT）中获益，即未产生心脏再同步化治疗反应[2]，但对于晚期心力衰竭患者而言，心脏再同步治疗仍是最后的治疗手段。心脏再同步化治疗反应方面的问题，源于患者筛选所依据的标准不够理想，而心力衰竭的病因多种多样，使这一问题更加复杂。指南建议，对左心室射血分数（LVEF）较低≤ 35%、处于窦性心律、存在左束支传导阻滞（LBBB）且QRS时限≥ 150 毫秒，并在接受指南指导的药物治疗[3]后仍有纽约心脏协会（NYHA）II级、III级或可活动的IV级症状的患者进行心脏再同步治疗。

机器学习（ML）使计算机能够从数据中学习，而无需明确指令[4],；只要数据充足且信息丰富，机器就能自动发现有意义的模式。深度学习（DL）是机器学习的一个子领域，它利用神经网络这一灵活模型，可直接处理文本、图像和视频等大型高维数据[4]。因此，与机器学习相比，深度学习能够直接处理图像数据。此前，Tokodi等人[5] 将机器学习应用于预测接受心脏再同步治疗植入患者的全因死亡率。Feeny等人[6] 利用包括QRS形态、QRS时限、纽约心脏协会分级和左心室射血分数在内的9项临床特征，通过机器学习预测患者在6个月随访时的心脏再同步化治疗反应。Apostolopoulos等人[7] 采用基于VGG16迁移学习（TL）模型的监督式深度学习方法，仅使用SPECT MPI极坐标图预测冠状动脉疾病。He等人[8]将自编码器（AE）这一无监督深度学习方法应用于左心室机械不同步的极坐标图，以提取新的预测因子。本研究旨在采用一种结合标准临床变量与SPECT MPI极坐标图的深度学习方法，改善CRT反应预测。

方法

患者群体

这是一项事后分析，整合了两项前瞻性研究的数据：“通过门控SPECT心肌灌注显像评估心室内同步性在接受心脏再同步治疗的心力衰竭患者管理中的价值”（IAEA VISION-CRT）[9] 和“SPECT引导的左心室导线置入对心脏再同步治疗疗效的额外获益”（GUIDE-CRT）[10]。VISION-CRT是一项非随机、多国、多中心前瞻性队列研究，而GUIDE-CRT是一项随机、多中心前瞻性队列研究。缺失数据的患者，其中。

排除了大量缺失特征或随访数据。总计纳入218例患者，收集其心脏再同步治疗植入前的基线特征、超声心动图及静息门控SPECT心肌灌注显像，并将心脏再同步化治疗反应定义为从植入前基线至6个月随访左心室射血分数增加>5%。总体而言，患者群体的应答率为55.50%（n = 121），无应答率为44.50%（n= 97）。

临床数据

本研究在基线和随访时共评估了44个变量：年龄、性别和族裔；疾病史，包括是否患有冠状动脉疾病（CAD）、心肌梗死（MI）、经皮冠状动脉介入治疗（PCI）、冠状动脉旁路移植术（CABG）、高血压（HTM）、糖尿病（DM）以及纽约心脏协会心功能分级；吸烟史；以及当前药物治疗，包括患者处方药物。其他变量包括从门控SPECT心肌灌注显像中提取的变量。

门控SPECT心肌灌注显像的采集与定量

在VISION-CRT研究中，心脏再同步治疗植入前7天内，使用配备低能量高分辨率准直器的单光子发射计算机断层扫描仪采集门控SPECT心肌灌注显像。静息门控SPECT扫描在注射740至1110 MBq（20-30 mCi）的99mTc-司他比后30分钟进行。根据现行指南，采用单日静息门控SPECT心肌灌注显像方案，通过伽马相机以180°轨道采集图像，并进行互补的8或16帧心电门控，R-R门控窗为100%（50%-150%）[11, 12]。所有图像均使用埃默里重建工具箱（ERTb2，佐治亚州亚特兰大）中的有序子集期望最大化法进行重建，参数为3次迭代、10个子集、功率10和0.3 cycles/mm的截止频率。

对于 GUIDE-CRT，使用配备低能量、高分辨率准直器的 SPECT 系统，在心脏再同步治疗植入前七天内进行门控 SPECT心肌灌注显像[10]。静息时注射 25-30 mCi 的 99mTc-甲氧基异丁基异腈后 60-90 分钟进行门控 SPECT 扫描。图像采集采用单日静息门控 SPECT心肌灌注成像方案，使用配备低能量通用型准直器的双探头或三探头相机系统。像素尺寸至少为 64×64 矩阵，放大系数设为 1.0。采集门控图像时，99mTc 的光电峰窗设置为以 140 keV 为中心的 20% 能量窗。心电图R-R间期划分为每个心动周期 8 帧，采用 50% 的心搏接受窗。所有图像均使用系统配备的迭代重建算法进行重建。

VISION-CRT 和 GUIDE-CRT 中所有短轴图像和平面投影图像均由 Emory心脏工具箱（ECTb4，佐治亚州亚特兰大）进行定量分析，以自动测量左心室功能和左心室机械不同步（LVMD），包括左心室射血分数（LVEF）、左心室收缩末期容积（ESV）、心肌质量、每搏量、室壁增厚（WT）、静息总评分（SRS）和瘢痕；收缩期和舒张期相位参数，包括相位峰值（PP）、相位标准差（PSD）、相位峰度（PK）、相位偏度（PS）和相位带宽（PBW）；以及形状参数，包括收缩末期偏心率（ESE）、舒张末期偏心率（EDE）和形状指数（ESSI 和 EDSI）。一致性定义为所使用的 CRT 左心室导线位置与 ECTb4 确定的最佳左心室导线位置（即最晚收缩的存活部位）之间的一致程度[13, 14]。

从门控SPECT心肌灌注显像中提取了三张静息极坐标图像，这些图像来自 *Emory*心脏工具箱，分别包括灌注、收缩期不同步和收缩期室壁增厚极坐标图。第四张极坐标图像通过对灌注极坐标图进行阈值处理生成，仅保留数值尺度为 [0,1] 的像素值中大于某一特定阈值的像素。在本研究中，采用0.50作为阈值，以纳入像素值尺度中处于中间位置的像素。如图1所示，将这些极坐标图像拼接在一起，形成一张128×128像素的图像。整张图像按照以下顺序排列：灌注（“左上方”）、收缩期不同步（“右上方”）、室壁增厚（“左下方”），最后是改良灌注极坐标图（“右下方”）。

深度学习和机器学习模型

我们的深度学习模型是一种有监督的多输入模型，通过 VGG16 模型实现迁移学习，以从极坐标图像中提取信息。迁移学习是一种用于克服训练数据有限问题的技术。通常，迁移学习通过将特定任务与数据更丰富的其他任务联系起来，从而提升对该特定任务的理解[15]。本研究采用了在 ImageNet 数据集[16] 上训练的 VGG16 模型。

通过 VGG16 模块进行迁移学习，整体 DP 多输入模型能够从极坐标图像中提取特征。对于表格特征，则使用多层感知器（MLP）。MLP 是应用最广泛的神经网络结构，它包含多个隐藏层，可对输入进行非线性变换，从而优化模型输出，使其适用于特定任务[17]。本研究的整体深度学习模型架构如图 2 所示。模型参数通过 Adam优化算法更新[18]。整体模型使用 Python 编程语言中的 TensorFlow 软件包（版本 2.7.0）实现，模型的超参数调优则通过 Keras-Tuner（版本 1.1.3）完成。模型在图形处理器（NVIDIA Tesla V100）上训练。

进行了特征选择，以筛选出与模型相关的患者变量。采用 7 折交叉验证执行递归特征消除（RFE），以自动选择最优特征子集。每一折中使用的特征如表 1 所示。随后，使用皮尔逊相关系数（≤ 0.80）对相应的特征子集进行相关性筛选，以减少冗余，并采用近零方差筛选（阈值为 0.01）去除近似恒定的变量。最后，对特征进行中心化和标准化处理，使其成为神经网络的最优输入。

采用嵌套交叉验证结构验证模型的性能。外层折采用 5 折分层随机拆分，其中 (10/11, n = 198) 的样本用于训练拆分，(1/11, n =20) 的样本用于测试拆分。为对模型进行超参数调优，内层折采用 4 折分层随机拆分，其中 (9/10, n = 178) 的样本用于训练拆分，(1/10, n = 20) 的样本用于测试拆分。采用贝叶斯超参数调优选择模型的最佳超参数配置。对于图像数据，先将灰度极坐标图图像缩放至范围 [0,255] ，并沿通道维度平铺三次，然后按照 VGG16 模块的指定方式，根据 ImageNet 数据集进行 RGB 通道居中处理。

为比较性能，仅使用表格数据（具体而言，即临床特征）评估了四种机器学习模型。这四种模型包括逻辑回归（LR）、随机森林（RF）、AdaBoost 决策树（ADA）和支持向量机（SVM）。这些机器学习模型采用与深度学习模型相同的嵌套交叉验证结构、特征和数据预处理步骤进行训练。

此外，根据2012年美国心脏病学会基金会/美国心脏协会/心律学会的指南建议，构建了另一个分类器[19]。预测具有I类或IIa类心脏再同步治疗建议的患者为心脏再同步治疗应答者。使用这种指南方法，根据混淆矩阵计算了包括准确率、敏感度和特异度在内的性能指标。

Grad-CAM是一种为卷积神经网络模型提供可解释性的技术，通过生成粗略的定位图来突出图像中对于预测目标类别至关重要的区域[20]。Grad-CAM生成的热图可以叠加到原始输入图像上，从而解释模型作出预测的依据。在本研究中，我们使用Grad-CAM来深入了解深度学习分类器如何判断不同SPECT心肌灌注成像极坐标图及其在不同患者中呈现的相应模式的重要性。

统计分析

基线分类变量以计数和百分比表示，并通过卡方独立性检验提供P值。连续变量以均值± 标准差表示，并通过双样本t检验提供P值。使用曲线下面积（AUC）、准确率、敏感度和特异度评估不同模型的预测性能。

结果

共有218例患者接受了心脏再同步治疗植入，完成了基线SPECT心肌灌注成像和临床评估，并完成了6个月随访。患者的基线数据见表2。经过6个月随访，218例患者中共有121例（55.5%）被归类为应答者，其定义为左心室射血分数增加> 5%。

表3列出了各模型在外层验证折上的平均性能指标。对于CRT反应预测，深度学习多输入模型优于所有其他对比模型。深度学习模型的曲线下面积为0.83，准确率为0.73，敏感度为0.76，特异度为0.69。与机器学习模型相比，弹性网络模型的性能次之，其曲线下面积为0.82，准确率为0.71，敏感度为0.75，特异度为0.67。支持向量机模型的性能排名第三，曲线下面积为0.80，准确率为0.66，敏感度为0.69，特异度为0.62。自适应提升模型的性能低于支持向量机模型，其曲线下面积为0.75，准确率为0.65，敏感度为0.69，特异度为0.60。性能最低的机器学习模型是随机森林，其曲线下面积为0.74，准确率为0.61，敏感度为0.64，特异度为0.58。与指南模型相比，深度学习模型的性能显著提升：准确率分别为0.73和0.53，敏感度分别为0.76和0.75，特异度分别为0.69和0.26。

对于各折的标准差，随机森林模型的曲线下面积标准差最低，为 0.06，其次是深度学习模型，为 0.07。对于准确率，ENT 和随机森林模型的标准差并列最低，均为 0.06。深度学习模型排名第三，低于支持向量机模型，分别为 0.09 和 0.07。对于敏感度，随机森林模型再次表现出最低的标准差，为 0.06；其次是支持向量机模型，为 0.09；第三是深度学习模型，为 0.11。对于特异度，深度学习模型的标准差最低。

深度学习模型的可解释性

为实现可解释性，我们采用 Grad-CAM 提取深度学习模型在 SPECT MPI极坐标图中针对心脏再同步化治疗应答分类任务的区域重要性选择。

根据嵌套验证结果，选出了外层折中 AUC（第 1 折）表现最佳的模型。图 3 展示了测试折中 4 位患者的 Grad-CAM 分析结果，包括模型的原始极坐标图输入以及叠加的极坐标图热图。

图3中的患者（A）（真阳性）属于I类指南推荐患者，在灌注、收缩期不同步和室壁增厚极坐标图中均显示出感兴趣区域。尽管程度较轻，Grad-CAM在灌注极坐标图的心尖区仍呈现出一定的热度。相比之下，收缩期不同步极坐标图的侧壁在异质性收缩模式上显示出明显的着色。在室壁增厚极坐标图中，前壁区显示出关注区域，该处存在异常增厚模式。最终，该患者被正确预测为反应者。

图3中的患者（B）（真阴性）属于IIa类指南推荐患者，在收缩期不同步（“右上方”）和室壁增厚（“左下方”）极坐标图中显示出明显的感兴趣区域。整个收缩期不同步极坐标图均被识别出来，其中呈现异质性收缩模式；而室壁增厚极坐标图则在基底下壁和中下壁显示出异常增厚模式。最终，该患者被正确预测为无反应者。

图3中的患者（C）（假阴性）属于I类指南推荐病例，从改良灌注极坐标图（“左下”）可以看到，其心尖区存在轻微的灌注缺损。叠加的热图通过明显的黄色和红色标出该区域，但对该患者的其他极坐标图关注较少。最终，该患者被错误地预测为反应者。

图3中的患者（D）（假阳性）属于I类指南推荐病例，其灌注极坐标图前壁区的散点中存在感兴趣区域。此外，室壁增厚极坐标图的前间隔区也标出了明显的感兴趣区域。相应地，在灌注极坐标图着色的区域，在改良灌注极坐标图中被排除后，没有任何感兴趣区域着色。最终，该患者被错误地预测为无反应者。

讨论

在本研究中，我们开发了一种迁移学习多输入模型，用于预测心脏再同步治疗患者的应答情况。该深度学习模型利用临床参数和SPECT心肌灌注成像极坐标图（包括心肌变异性、收缩期不同步和收缩期室壁增厚极坐标图）进行验证，并与仅使用VISION-CRT和GUIDE-CRT试验中的表格数据的传统机器学习模型进行比较。The

在住院治疗建议方面，深度学习模型优于机器学习模型和当前指南建议。将深度学习模型与表现最佳的机器学习模型（ENET）进行比较，深度学习模型的曲线下面积为0.83，而后者为0.82；准确率分别为0.73和0.71，表明纳入SPECT MPI极坐标图可提升预测能力。尽管差异无统计学意义，深度学习模型的表现仍呈现改善趋势。此外，与指南标准的建议相比，深度学习模型的表现大幅提升：准确率分别为0.73和0.53，敏感度分别为0.76和0.75，特异度分别为0.69和0.26。虽然提升幅度有限，纳入SPECT MPI极坐标图仍可提高对心脏再同步化治疗反应的预测表现。由于心力衰竭[21], 具有多方面的复杂特征，心脏再同步化治疗反应难以预测；但通过特征工程，将更多有信息价值的患者数据与衍生参数结合起来，可提升临床决策支持预测的表现。通过深度学习直接纳入原始数据，是心力衰竭治疗及相关临床决策流程的一项重大进展[22, 23]。此外，尽管指南方法的敏感度与深度学习方法相近，但应注意指南方法的特异度较低（0.26）。特异度偏低的原因是植入了过多未能改善患者结局的心脏再同步治疗装置。此外，指南方法特异度偏低（0.26）凸显了以下需求：更好地筛选适合接受心脏再同步治疗且更有望获得良好结局的患者，并避免在心脏再同步化治疗反应阳性可能性较低时植入装置。对于心力衰竭患者而言，这种做法可减少相关费用和时间浪费。

标准临床数据形式的表格特征、心脏功能参数、形状参数、来自门控SPECT心肌灌注显像的左心室机械不同步数据，以及来自心电图的QRS时限，均有助于通过多变量分析预测心脏再同步化治疗反应。此外，研究发现，将单光子发射计算机断层成像心肌灌注显像极坐标图与表格特征融合后，可提高预测能力。

该深度学习模型纳入了单光子发射计算机断层成像极坐标图像，并通过 Grad-CAM 热图提高模型预测的可解释性。深度学习模型通常被视为“黑箱”，因为其复杂性难以解释，人类也不容易理解[24]；尽管存在这一顾虑，仍有许多技术可用于提升这些黑箱模型的临床决策支持能力，例如 Grad-CAM。作为一种局部可解释技术，Grad-CAM 使临床医生能够深入了解深度学习模型为何会针对每位患者作出特定预测。此外，由于该深度学习模型融合了极坐标图像和临床特征，以 Grad-CAM 热图呈现的可解释性并未说明表格

特征如何与极坐标图像相融合，从而影响最终的心脏再同步化治疗反应预测。

本研究的一项优势是使用了VISION-CRT和GUIDE-CRT试验中的患者数据，这些数据来自多中心和多国。VISION-CRT试验中，来自8个不同国家的10个中心提供了患者数据，包括巴西、智利、哥伦比亚、古巴、印度、墨西哥、巴基斯坦和西班牙。GUIDE-CRT试验中，中国的19个中心提供了患者数据。因此，合并这两项研究的数据涵盖了更广泛的不同人群，不仅提高了代表性，也增强了本分析结果的普适性。

局限性与未来工作

本研究对数量相对较少的患者（218例）进行了分析。此外，本研究所分析的数据均来自使用*Emory*心脏工具箱 生成SPECT MPI极坐标图及其衍生变量的中心。用于计算左心室功能和左心室机械不同步的软件实现存在差异，可能会产生不同的结果[29, 30, 31]。因此，在比较不同可用商业软件包进行MPI定量分析所得的结果时，需要特别谨慎。

获得的新知识

在本研究中，我们采用迁移学习来解决多中心数据样本有限的问题。此外，我们将 Grad-CAM 应用于深度学习模型，以解释我们在 SPECT MPI极坐标图上的研究结果。深度学习的表现优于机器学习，而深度学习和机器学习的表现均优于指南建议。

结论

本文提出了一种利用深度学习预测心脏再同步化治疗反应的方法，该方法结合了门控SPECT心肌灌注显像的临床参数和极坐标图像。与仅使用临床参数的机器学习方法及当前指南建议相比，这种多输入深度学习模型在预测心脏再同步化治疗反应方面表现更佳。

利益冲突披露声明

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] Virani SS、Alonso A、Benjamin EJ，等。《心脏病和卒中统计数据——2020年更新：美国心脏协会报告》。美国心脏协会 2020；**141**：139–596。

[2] Auricchio A, Prinzen FW. 心脏再同步治疗无反应者：问题的严重程度及相关议题。*Circ J*. 2011; **7**: 521–7.

[3] Normand C、Linde C、Singh J、Dickstein K。心脏再同步治疗的适应证：主要国际指南的比较。*JACC Heart Fail* 2018年：**6**：308–316。

[4] Janiesch C, Zschech P, Heinrich K. 机器学习和深度学习。*Electron Markets* 2021；**31**：685–695。

[5] Tokodi M, Richard SW, Kovács A, 等。接受心脏再同步治疗的患者死亡风险预测：SEMMELWEIS-CRT评分。《欧洲心脏杂志》2020； **41**：1747–1756。

[6] Feeny AK、Rickard J、Patel D、等。机器学习对心脏再同步治疗应答的预测：相较于现行指南的改进。《循环：心律失常与电生理》2019；**12**；e007316。

[7] Apostolopoulos ID、Papathanasiou ND、Spyridonidis T、Apostolopoulos DJ。采用深度学习和数据增强对心肌灌注成像极坐标图进行自动表征。*Hell J Nucl Med* 2020; **23**：125-132

[8] He Z、Zhang X、Zhao C、等。 一种利用深度学习从左心室机械不同步中发现心脏再同步化治疗反应新预测因子的方法。《核医学心脏病学杂志》2023；**30**：201-213。

[9] Peix A、Karthikeyan G、Massardo T、等。在接受心脏再同步治疗的心力衰竭患者管理中，通过门控SPECT心肌灌注显像评估心室内不同步的价值（VISION-CRT）。《核医学心脏病学杂志》2021；**28**：55-64。

[10] Zou J、Hua W、Su Y、等。由SPECT指导左心室电极置入以提高心脏再同步治疗疗效：一项前瞻性、随机、对照研究的验证。*JACC Cardiovasc Imaging*2019；**12**：2580-2583。

[11] Jimenez-Heffernan A, Butt S, Mesquita CT, 等 VISION-CRT研究中用于评估左心室不同步的门控SPECT心肌灌注成像技术要点。《核医学心脏病学杂志》2021; 28, 1165–1171.

[12] Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, Travin MI, Verberne HJ. 美国核医学学会SPECT核心脏病学检查影像指南：负荷、方案和示踪剂。《核医学心脏病学杂志》2016;**23**: 606-639.

[13] Boogers MJ、Chen J、Van Bommel RJ、等。采用门控心肌灌注单光子发射计算机断层成像的相位分析评估最佳左心室电极位置。《欧洲核医学与分子影像杂志》2011；**38**：230–238。

[14] Zhou W、Tao N、Hou X、等。开发并验证一种自动方法，用于检测收缩最晚的存活左心室节段，以辅助通过门控单光子发射计算机断层成像心肌灌注成像指导心脏再同步化治疗。《核医学心脏病学杂志》2017；**25**：1948-1957。

[15] Hosna A、Merry E、Gyalmo J、Alom Z、Aung Z、Azim MA。迁移学习：一篇友好的介绍。《大数据杂志》2022；**9；**102。

[16] Simonyan K、Zisserman A。用于大规模图像识别的超深度卷积网络。论文发表于：ICLR2015；2015年5月7日至9日；圣迭戈，加利福尼亚州，美国。

[17] Balamurugan SP。《MLP与CNN综合研究，以及使用深度卷积神经网络实现多类别图像分类》。载于：Devi KG，编。《医学科学的机器学习与深度学习技术》。美国佛罗里达州博卡拉顿：泰勒与弗朗西斯集团，2022年：1-25。

[18] Kingma，DP，Ba J。Adam优化算法：一种随机优化方法。*arXiv*预印本2014年。*arXiv:1412.6980*。

[19] Tracy CM、Epstein AE、Darbar D、等。2012年美国心脏病学会基金会/美国心脏协会/心律学会针对2008年心律异常器械治疗指南的重点更新：美国心脏病学会基金会/美国心脏协会实践指南工作组报告，以及心律学会。《循环》2012年；**126**：1784–1800。

[20] Selvaraju RR、Cogswell M、Das A、Vedantam R、Parikh D、Batra D。Grad-CAM：通过基于梯度的定位解释深度网络。*IEEE*计算机视觉国际会议2017年；：618-626。

[21] Naqvi SY, Jawaid A, Goldenberg I, Kutyifa V. 对心脏再同步治疗无应答。《当前心力衰竭报告》 2018; **15**: 315-321.

[22] Krittanawong C, Zhang H, Wang Z, Aydar Z, Kitai T. 精准心血管医学中的人工智能。《美国心脏病学会杂志》2017; **69**: 2657-2664.

[23] Karatzia L, Aung N, Aksentijevic D. 心脏病学中的人工智能：未来的希望与当下的力量。*Front Cardiovasc Med* 2022；**9**：945725.

[24] Petch J、Di S、Nelson W。打开黑箱：可解释机器学习在心脏病学中的前景与局限。*Can J Cardiol* 2022；**38**：204–213。

[25] Zhao W. 基于迁移学习的小样本数据深度学习研究。*AIP ConfProc* 2017; **1864**: 020018. doi:10.1063/1.4992835.

[26] Zhuang F、Qi Z、Duan K、等。迁移学习综合综述。*Proc IEEE*2020；**109**：43-76。

[27] Han K、Wang Y、Chen H，等。视觉 Transformer 综述。*IEEE* 模式分析与机器智能汇刊 2023；**45**：87-110。

[28] Lu K、Xu Y、Yang Y。变换器与卷积神经网络在图像分类方面的潜力比较。发表于：ICMLCA 2021；第二届机器学习与计算机应用国际会议：2021年12月17日；中国沈阳。

[29] Gumuser G、Parlak Y、Topal G、Batok D、Ruksen E、Bilgin E。ECTb 与 QGS 在左心室功能评估方面的比较。核医学杂志 2007; **48**; 408.

[30] Nichols K、Santana CA、Folks R，等。 比较 ECTb 与 QGS 在门控心肌灌注单光子发射计算机断层成像中评估左心室功能的表现。《核医学心脏病学杂志》2002；**9**：285-293。

[31] Okuda K、Nakajima K、Matsuo S，等。 比较四种软件包在门控心肌灌注单光子发射计算机断层成像相位不同步分析中的诊断性能。《欧洲核医学与分子影像杂志》2017； **7**：1-9。

图1. 深度学习模型的极坐标图输入。极坐标图由CRT前门控单光子发射计算机断层心肌灌注成像生成，包括心肌灌注（“右上方”）、收缩期不同步（“右上方”）、室壁增厚（“左下方”），以及带有灌注缺损的修改版极坐标图（“右下方”）。

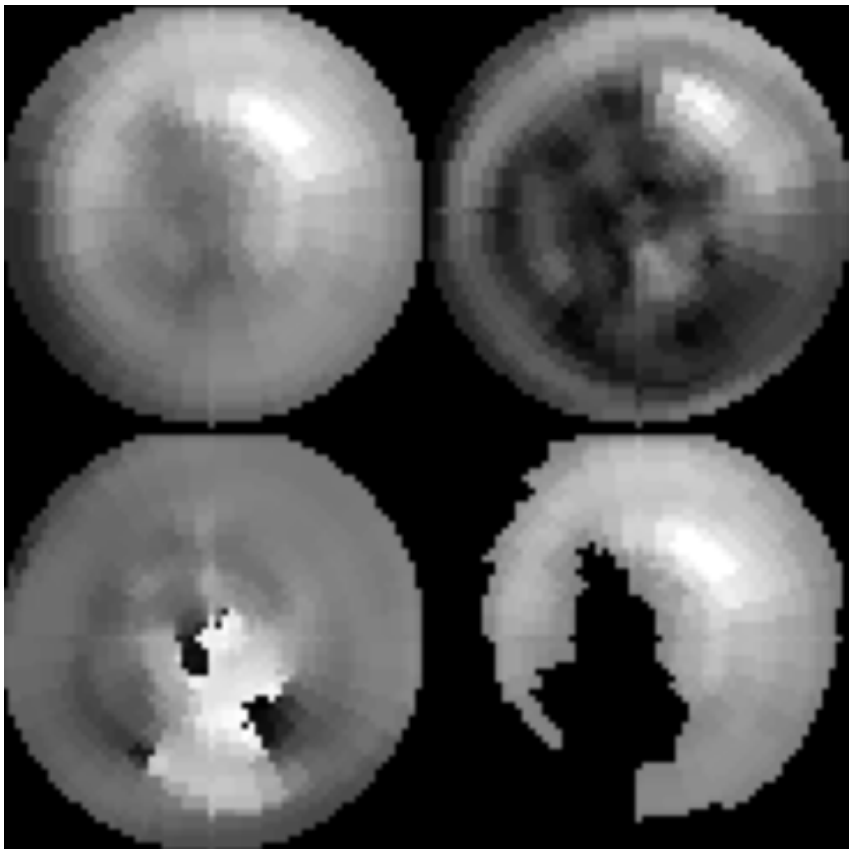


图 2. 深度学习模型概览。

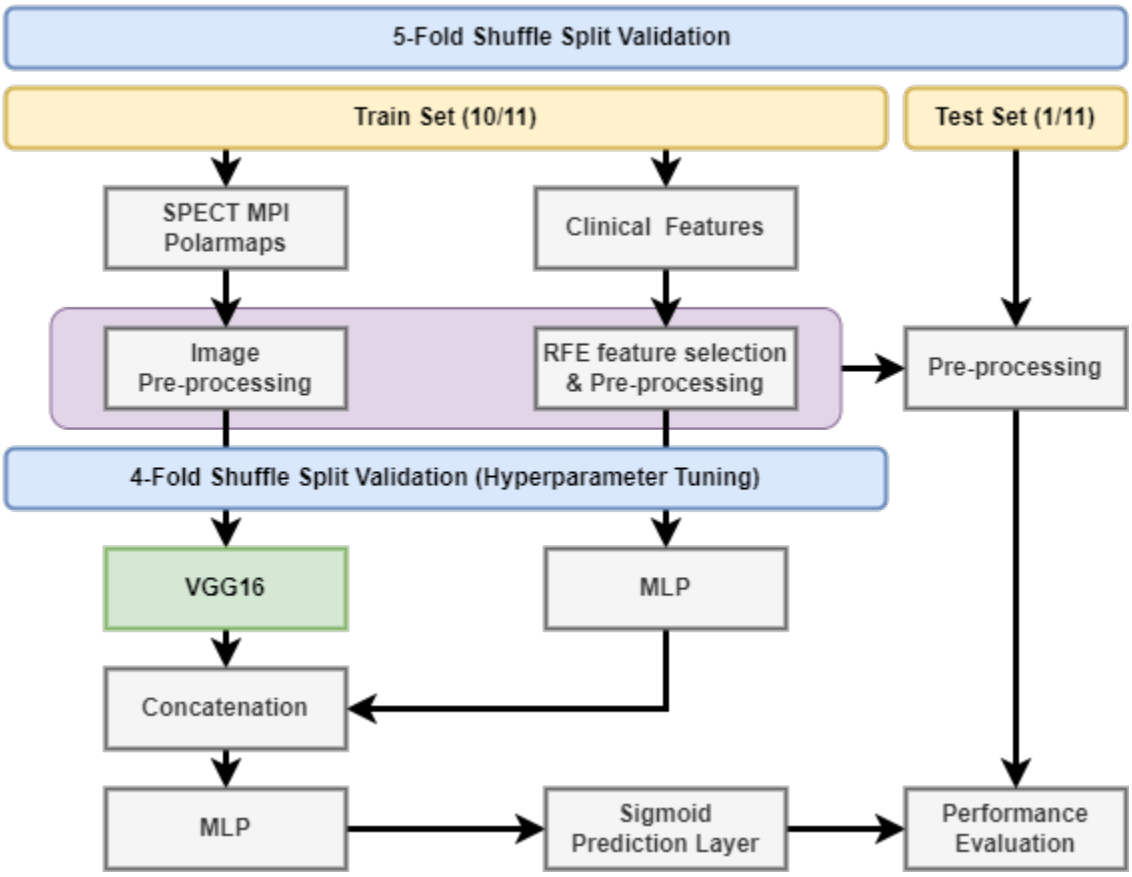

5-Fold Shuffle Split Validation
Train Set (10/11)
Test Set (1/11)
SPECT MPI Polarmaps
Clinical Features
Image Pre-processing
RFE feature selection & Pre-processing
Pre-processing
4-Fold Shuffle Split Validation (Hyperparameter Tuning)
VGG16
MLP
Concatenation
MLP
Sigmoid Prediction Layer
Performance Evaluation

图3. Grad-CAM图像。(A) I类患者，真阳性。(B) IIa类患者，真阴性。(C) I类患者，假阳性。(D) I类患者，假阴性。

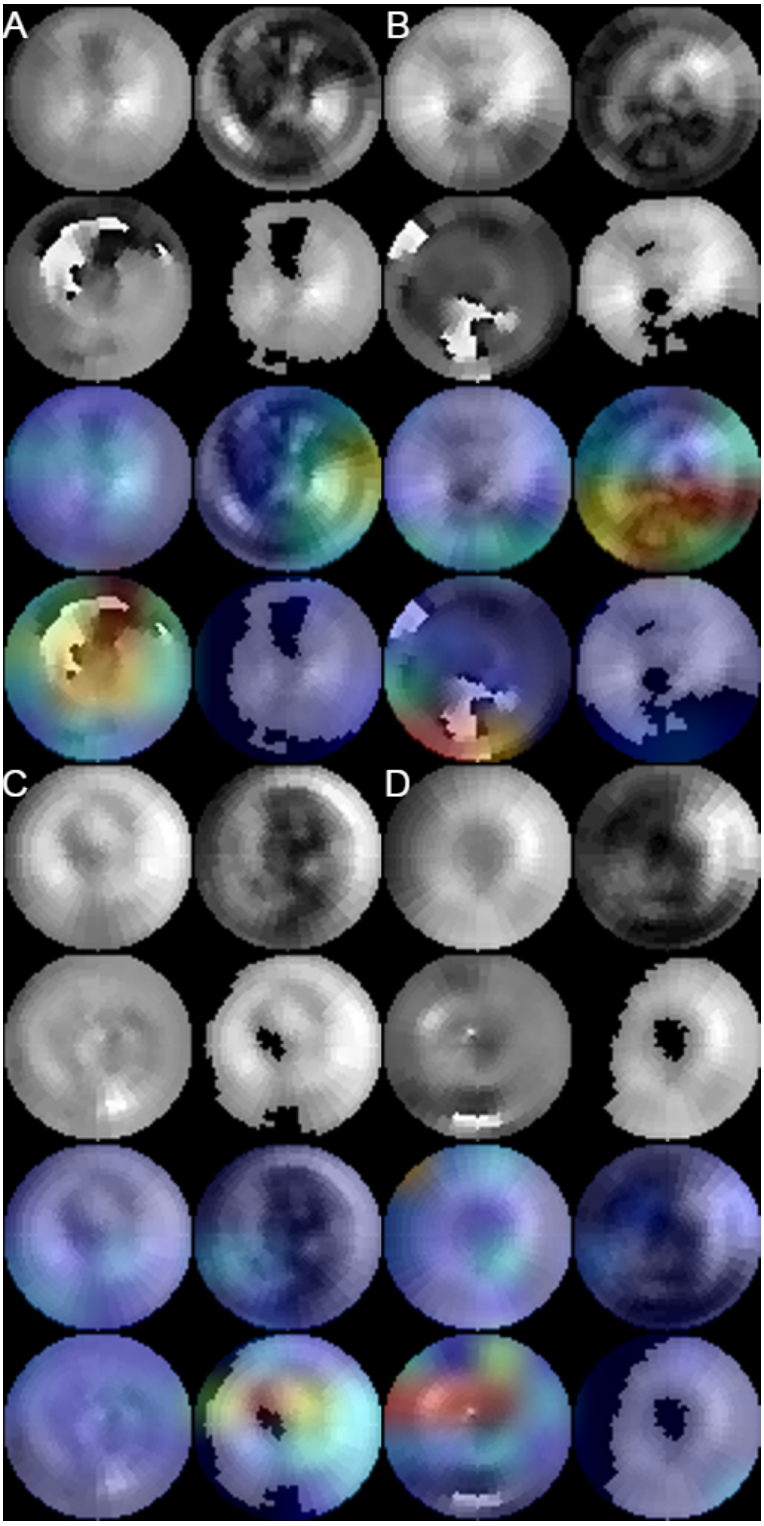
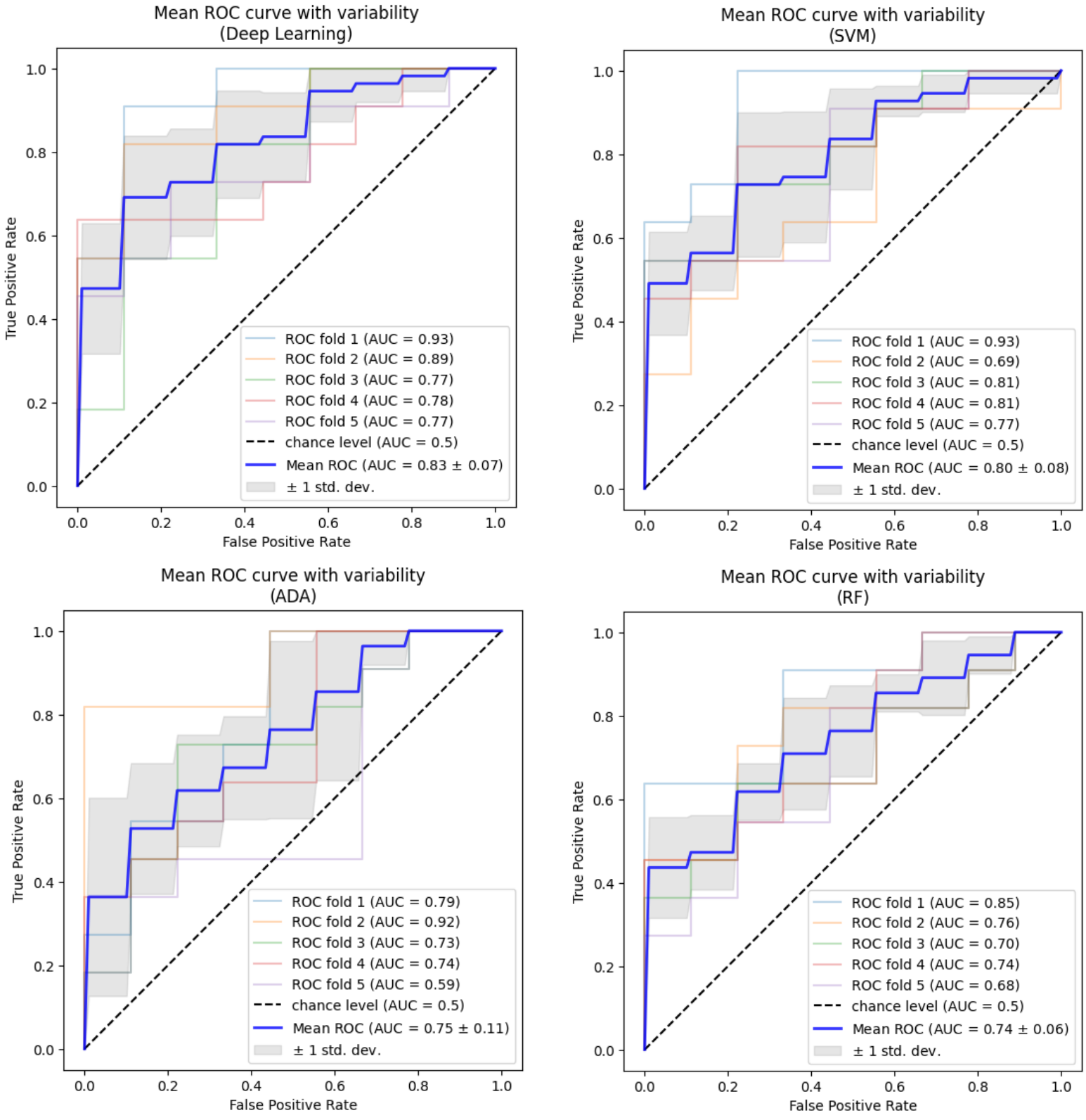


图 4　　。AUC曲线。按阅读顺序：深度学习、支持向量机（SVM）、Adaboos　　t 决策树（ADA）、随机森林（RF）和弹性网络逻辑回归（ENET）



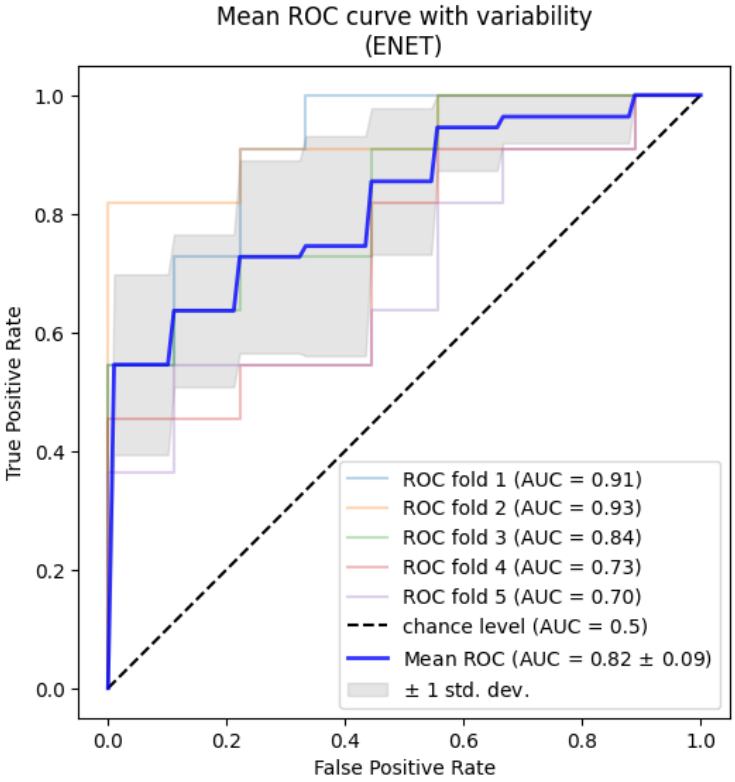

Mean ROC curve with variability
(ENET)
True Positive Rate
False Positive Rate
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
ROC fold 1 (AUC = 0.91)
ROC fold 2 (AUC = 0.93)
ROC fold 3 (AUC = 0.84)
ROC fold 4 (AUC = 0.73)
ROC fold 5 (AUC = 0.70)
chance level (AUC = 0.5)
Mean ROC (AUC = 0.82 ± 0.09)
± 1 std. dev.

表 1. 建模所用特征。

Fold	临床	单光子发射计算机断层成像/心电图
1 （N = 11）	CABG **CAD** 纽约心脏病协会心功能Ⅱ级 **亚裔** **西班牙裔** **吸烟**	瘢痕百分比 **EDV** **ESE** **ESSI** **LVEF**
2 （N = 33）	血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂 Age CABG **CAD** DM 性别 HTN LBBB MI 纽约心脏病协会心功能Ⅱ级 纽约心脏协会心功能分级 III级 纽约心脏协会心功能分级 IV级 PCI 非洲裔 **亚裔** 白种人 **西班牙裔** 印度裔 **吸烟**	一致性 QRSd 瘢痕百分比 舒张期PK **EDV** **ESE** **ESSI** **LVEF** 收缩期压力-容积功 收缩期PK 收缩期PP SRS 每搏量 WT总和
3 (N = 26)	血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂 **CAD** DM 性别 MI 纽约心脏病协会心功能Ⅱ级 纽约心脏协会心功能分级 III级 纽约心脏协会心功能分级 IV级 PCI 非洲裔 **亚裔** 白种人 **西班牙裔** 印度裔 **吸烟**	舒张期相位带宽 舒张期相位偏度 **EDV** **ESE** **ESSI** **LVEF** 收缩期PP SRS 每搏量

4（N = 28）	血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂 Age CABG **CAD** DM 性别 LBBB 纽约心脏协会心功能分级 III级 纽约心脏协会心功能分级 IV级 PCI 非洲裔 **亚裔** 白种人 **西班牙裔** 印度裔 **吸烟**	QRSd 瘢痕百分比 舒张期相位峰度 **EDV** **ESE** **ESSI** **LVEF** 收缩期压力-容积功 收缩期PP SRS 每搏量 WT总和
5（N = 31）	血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂 Agee **CAD** DM 性别 HTN LBBB MI 纽约心脏病协会心功能Ⅱ级 纽约心脏协会心功能分级 III级 纽约心脏协会心功能分级 IV级 PCI 非洲裔 **亚裔** 白种人 **西班牙裔** 印度裔 **吸烟**	QRSd 舒张期PK **EDV** **ESE** **ESSI** **LVEF** 收缩期压力-容积功 收缩期PK 收缩期PP SRS 每搏量 WT总和

粗体 表示在每一折中都会出现的特征。

DM，糖尿病；HTN，高血压；MI，心肌梗死；CAD，冠状动脉疾病；CABG，冠状动脉旁路移植术；PCI，经皮冠状动脉介入治疗；NYHA，纽约心脏协会；ACEI/ARB，血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂；SRS，静息总评分；ESV，收缩末期容积；WT，室壁增厚；Scar %，无活性左心室心肌百分比；PBW，相位带宽；PK，相位峰度；PS，相位偏度；PP，相位峰值；PSD，相位标准差；EDE，舒张末期偏心率；EDSI，舒张末期形状指数；EDV，舒张末期容积；ESE，收缩末期偏心率；ESSI，收缩末期形状指数。

表2. 入组患者的基线特征。

变量	总体 (n=218)	应答 (n=89, 68.5%)	无应答 (n=41, 31.5%)	P值
年龄（岁）	62.0 ± 11.8	60.5 ± 12.1	63.2 ± 11.5	0.098
Male	122 (61.0%)	63 (64.9%)	70 (57.9%)	0.353
Race				
非洲裔	15 (6.9%)	9（9.3%）	6（5.0%）	0.326
亚洲裔	76（34.9）	21（21.6%）	55（45.5%）	<.0001*
白种人	21（9.6%）	11（11.3%）	10（8.3%）	0.593
西班牙裔	76（34.9%）	45（46.4%）	31（25.6%）	0.002*
印度裔	30（13.7%）	11（11.3%）	19（15.7%）	0.465
吸烟	41（18.8%）	18（18.6%）	23（19.0%）	1.0
DM	53（24.3%）	27（27.8%）	26（21.5%）	0.354
HTN	117（53.7%）	57（58.8%）	60（49.6%）	0.225
MI	34（15.6%）	23（23.7%）	11（9.1%）	0.006*
CAD	68（31.2%）	41（42.3%）	27（22.3%）	0.003*
CABG	3（1.4%）	1（1.0%）	2（1.7%）	1.0
PCI	12（5.5%）	7（7.2%）	5（4.1%）	0.488
NYHA				
II	59（27.1%）	21（21.6%）	38（31.4%）	0.145
III	127（58.3%）	65（67.0%）	62（51.2%）	0.027*
IV	32（14.7%）	11（11.3%）	21（17.4%）	0.292
血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂	179 (82.1%)	73 (75.3%)	106 (87.6%)	0.029*
心电图QRS波时限	158.6 ± 27.2	157.8 ± 27.3	159.2 ± 27.1	0.718
单光子发射计算机断层成像				
SRS	18.2 ± 12.2	21.6 ± 12.5	15.5 ± 11.3	<.0001*
ESV	192.6 ± 108.0	207.1 ± 118.7	181.0 ± 97.5	0.082
LVEF	27.7 ± 11.0	28.8 ± 11.1	26.9 ± 10.9	0.207
Mass	215.2 ± 58.4	224.3 ± 61.6	207.9 ± 54.9	0.042*
笔画	62.9 ± 23.2	71.0 ± 24.1	56.4 ± 20.1	<.0001*
卷购彩平台				
WT %	22.0 ± 16.9	24.9 ± 16.6	19.8 ± 16.9	0.026*
WT总和	11.2 ± 8.7	12.7 ± 8.5	10.1 ± 8.6	0.027*
一致性	49 (22.5%)	25 (25.8%)	24（19.8%）	0.379
瘢痕百分比	22.7 ± 14.0	27.0 ± 16.0	19.2 ± 11.1	<.0001*
舒张期的				
PBW	169.4 ± 80.5	171.6 ± 78.9	167.7 ± 82.0	0.725
PK	8.4 ± 7.3	8.8 ± 7.8	8.1 ± 6.8	0.456
PS	2.5 ± 0.8	2.5 ± 0.9	2.5 ± 0.8	0.819
PP	221.0 ± 0.8	220.6 ± 34.2	221.4 ± 43.7	0.886
PSD	52.3 ± 20.7	52.7 ± 20.0	52.0± 21.4	0.803
收缩压				
PBW	158.3 ± 77.5	159.8 ± 77.3	157.1 ± 77.9	0.798
PK	132.5 ± 8.1	9.2 ± 9.3	7.5 ± 6.9	0.134
PP	132.5 ± 37.2	131.0 ± 32.8	133.6 ± 40.4	0.599
PSD	50.0 ± 20.6	50.5 ± 20.8	49.7 ± 20.5	0.758
EDE	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.1	0.002*
EDSI	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.003*
EDV	255.5 ± 118.0	278.2 ± 129.4	237.4 ± 105.1	0.013*
ESE	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.1	<.0001*

ESSI	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.001*

数据以均值 ± 标准差或计数（百分比）表示

* P值 < 0.05

DM，糖尿病；HTN，高血压；MI，心肌梗死；CAD，冠状动脉疾病；CABG，冠状动脉旁路移植术；PCI，经皮冠状动脉介入治疗；NYHA，纽约心脏协会；ACEI/ARB，血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂；SRS，静息总评分；ESV，收缩末期容积；WT，室壁增厚；Scar %，无活性左心室心肌百分比；PBW，相位带宽；PK，相位峰度；PS，相位偏度；PP，相位峰值；PSD，相位标准差；EDE，舒张末期偏心率；EDSI，舒张末期形状指数；EDV，舒张末期容积；ESE，收缩末期偏心率；ESSI，收缩末期形状指数。

表3. 深度学习和机器学习模型的性能。

模型	AUC	准确率	敏感度	特异度
多输入深度学习	**0.83** (0.07)	**0.73** (0.09)	**0.76** (0.11)	**0.69** (**0.11**)
ENET	0.82 (0.09)	0.71（**0.06**）	0.75 (0.12)	0.67 (0.14)
SVM	0.80 (0.08)	0.66 (0.07)	0.69 (0.09)	0.62 (0.15)
ADA	0.75 (0.11)	0.65 (0.14)	0.69 (0.14)	0.60 (0.21)
RF	0.74 (**0.06**)	0.61 (**0.06**)	0.64 (**0.06**)	0.58（0.13）
指南	N/A	0.53	0.75	0.26

性能指标以均值（标准差）的形式呈现。**粗体** 表示最佳性能值。

ENET = 弹性网络逻辑回归，SVM = 支持向量机，ADA = AdaBoost 决策树，RF = 随机森林