

- haryngeal carcinoma[J]. J Fujian Med Univ, 2018, 52: 57-59.
- [9] Yeh SA, Hwang TZ, Wang CC, et al. Outcomes of patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity - modulated radiotherapy[J]. J Radiat Res, 2021, 62: 438-447.
- [10] Li J, Yi X, He G, et al. Analysis of the risk of death and clinical management for nasal or nasopharyngeal bleeding occurring after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. Auris Nasus Larynx, 2022, 49: 703-708.
- [11] Zhao Z, Huang L, Chen J, et al. Clinical efficacy of bypass grafting in recurrent nasopharyngeal carcinoma patients with internal carotid artery invasion[J]. Am J Otolaryngol, 2021, 42: 102860.
- [12] Matsumoto F, Matsumura S, Mori T, et al. Common carotid artery ligation at the proximal side before rupture in patients with ligation or occlusion of the external carotid artery at risk of carotid blowout syndrome[J]. Jpn J Clin Oncol, 2019, 49: 839-844.
- [13] Razack MS, Sako K. Carotid artery hemorrhage and ligation in head and neck cancer[J]. J Surg Oncol, 1982, 19: 189-192.
- [14] Moore OS, Karlan M, Sigler L. Factors influencing the safety of carotid ligation[J]. Am J Surg, 1969, 118: 666-668.
- [15] Wong D, Donaldson C, Lai LT, et al. Safety and effectiveness of endovascular embolization or stent - graft Reconstruction for treatment of acute carotid blowout syndrome in patients with head and neck cancer: case series and systematic review of observational studies[J]. Head Neck, 2018, 40: 846-854.
- [16] Wong GK, Poon WS, Chun Ho Yu S. Balloon test occlusion with hypotensive challenge for main trunk occlusion of internal carotid artery aneurysms and pseudoaneurysms[J]. Br J Neurosurg, 2010, 24: 648-652.
- [17] Chang FC, Luo CB, Lirng JF, et al. Endovascular management of post-irradiated carotid blowout syndrome[J]. PLoS One, 2015, 10: e139821.
- [18] 王卫东, 孙宏亮, 骆江红, 等. 覆膜支架腔内修复治疗颈动脉假性动脉瘤破裂出血[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 15-19.
- [19] Mak CH, Cheng KM, Cheung YL, et al. Endovascular treatment of ruptured internal carotid artery pseudoaneurysms after irradiation for nasopharyngeal carcinoma patients[J]. Hong Kong Med J, 2013, 19: 229-236.
- [20] Powitzky R, Vasan N, Kreml G, et al. Carotid blowout in patients with head and neck cancer[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2010, 119: 476-484.
- [21] Bond KM, Brinjikji W, Murad MH, et al. Endovascular treatment of carotid blowout syndrome[J]. J Vasc Surg, 2017, 65: 883-888.
- [22] Chatani S, Sato Y, Murata S, et al. Transarterial embolization for bleeding in patients with head and neck cancer: who benefits? [J]. Laryngoscope, 2021, 131: E2777-E2783.
- (收稿日期: 2022-06-15)  
(本文编辑: 新 宇)

## • 临床研究 Clinical research •

# 基于机器学习的肝动脉化疗栓塞术后栓塞综合征预测模型构建和比较

翟义胥, 林 雪, 蒲圆金, 韦巧玲, 庞永慧

**【摘要】 目的** 探讨不同的机器学习技术在预测经肝动脉化疗栓塞术后发生栓塞综合征的效能。**方法** 收集 2020 年 1 月至 2021 年 12 月在广西医科大学附属肿瘤医院接受肝动脉化疗栓塞术的 453 例患者临床资料。分别采取逻辑回归、支持向量机、随机森林、梯度提升决策树、极端梯度森林和 Lightgbm 等 6 种机器学习技术, 构建术后发生栓塞综合征的预测模型。采取五折交叉验证的方式计算不同机器学习算法的准确率、精确率、召回率、F1 值和曲线下面积(AUC)。**结果** 经动脉化疗栓塞术后栓塞综合征的发生率为 62.47%, 基于随机森林算法的平均评估指标值为 0.768, 优于其他机器学习模型。**结论** 基于随机森林方法建立经动脉化疗栓塞术后栓塞综合征发生的预测模型效能最佳。

**【关键词】** 原发性肝癌; 肝动脉化疗栓塞术; 机器学习; 随机森林; 栓塞综合征

中图分类号: R735.7 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2023)-09-0886-05

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2023.09.010

基金项目: 广西中医药重点学科建设项目 (GZXK-Z-20-18), 广西中医药适宜技术开发与推广科研课题 (GZSY20-19), 广西卫健委自筹经费科研课题 (Z-A20220733)

作者单位: 530021 广西南宁 广西医科大学附属肿瘤医院介入治疗科(翟义胥、林 雪、蒲圆金、韦巧玲), 护理专家督导组(庞永慧)

通信作者: 庞永慧 E-mail: pangyonghui001@163.com

**Construction of the model based on machine learning algorithm technique used for predicting post-embolization syndrome after hepatic artery chemoembolization** ZHAI Yihai, LIN Xue, PU Yuanjin, WEI Qiaoling, PANG Yonghui. Department of Interventional Treatment, Affiliated Tumor Hospital, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi Zhuang Autonomous Region 530021, China

Corresponding author: PANG Yonghui, E-mail: pangyonghui001@163.com

**【Abstract】 Objective** To assess the efficacy of different machine learning algorithm techniques in predicting the occurrence of post-embolization syndrome after hepatic artery chemoembolization. **Methods** The clinical data of 453 patients with primary hepatocellular carcinoma(HCC), who underwent transcatheter hepatic arterial chemoembolization between January 2020 and December 2021 at the Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University of China, were retrospectively analyzed. Six machine learning algorithm techniques, including logistic regression(LR), support vector mac(SVM), random forest(RF), gradient boosting decision tree (GBDT), eXtreme Gradient Boosting (XGBoost), and Lightgbm, were separately adopted to construct the predictive model of post-embolization syndrome. The accuracy, precision, recall, F1 value, and area under AUC curve of different machine learning algorithm techniques were calculated by five cross-validation way. **Results** The incidence of post-embolization syndrome after hepatic artery chemoembolization was 62.47%. The average evaluation index value of the algorithm based on random forest was 0.768, which was better than that of all the other machine learning algorithm techniques. **Conclusion** The prediction model established on basis of the random forest machine learning algorithm technique carries the optimal predictive efficacy for the occurrence of post-embolization syndrome after hepatic artery chemoembolization. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 886-890)

**【Key words】** primary hepatocellular carcinoma; hepatic arterial chemoembolization; machine learning algorithm; random forest; post-embolization syndrome

肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是目前治疗中晚期肝癌最常采用的手段。栓塞后综合征(post-embolization syndrome, PES)是 TACE 后常见并发症,临床表现包括发热、疼痛、恶心、呕吐等<sup>[1-2]</sup>。PES 不仅影响患者的生活质量,也延长住院时间,增加经济负担<sup>[3]</sup>。因此,有效识别和早期干预 TACE 后发生 PES 的危险因素具有重要的临床意义。

目前常采用逻辑回归模型分析危险因素,但易受到固有线性统计假设的限制,而忽略对其他有价值变量的分析<sup>[4-6]</sup>。近年来,机器学习(machine learning)技术因其具有高效处理复杂、耗时任务的能力而被广泛地用于医学领域,主要包括疾病诊断、药物制作、医疗数据分析等<sup>[7]</sup>。其具有传统统计学不具备的独特优势。本研究通过机器学习技术对 TACE 后 PES 的发生进行预测,找到相关的危险因素,以为临床诊治提供参考依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

收集 2020 年 1 月至 2021 年 12 月在广西医科大学附属肿瘤医院接受 TACE 治疗的 453 例患者的临床信息。纳入标准:①经过临床或病理诊断为原发性肝癌;②年龄>18 岁;③ECOG 评分 0~2 分;

④医疗记录完整且可用。排除标准:①入院时剧烈疼痛或者合并感染症状;②因意识丧失或者其他原因不能进行症状评估;③术后出现感染或者大出血等严重并发症;④合并其他癌症。本研究经广西医科大学附属肿瘤医院伦理委员会批准(KY2022302)。

### 1.2 收集指标

收集患者 23 个指标,包括性别、年龄、体质量指数、病史(是否经过外科手术切除,是否为首次 TACE 以及既往 TACE 次数)、影像学资料(大血管侵犯,肿瘤最大直径和数量)、血常规、凝血功能、肝功能、甲胎蛋白、手术方式、手术时间、碘化油乳剂用量、微球最大直径;计算每例患者的肿瘤负荷分级<sup>[8]</sup>、Child-pugh 肝功能分级、ALBI 分级。观察患者术后 PES 的发生情况以及术后住院时间,记录肝区 NRS 疼痛评分 $\geq 4$ 分、排除感染的发热、恶心、呕吐 WHO 分度在 II 度以上的患者。

对收集的分类特征进行编码。对二分类特征,样本具有该特征则编码为 1,否则为 0。而多分类特征如肿瘤负荷分级,按从小到大进行 1~3 编码。

### 1.3 手术方式

使用 Seldinger 技术穿刺股动脉并放置血管鞘。通过血管造影确定肿瘤的供血动脉。然后将微导管超选择性插管至肿瘤供血动脉,缓慢注入微球或适量碘油+化疗乳剂栓塞,再次造影确定肿瘤供血动

脉中的血流停滞。

#### 1.4 机器学习模型

使用逻辑回归(logistic regression,LR)、支持向量机(support vector mac,SVM)、随机森林(random forest, RF)、梯度提升决策树(gradient boosting decision tree, GBDT)、极端梯度森林(eXtreme Gradient Boosting, XGBoost)和 Lightgbm 共 6 种算法预测术后 PES 的发生。

在最优模型中使用沙普利可加性特征解释方法(shapley additive explanation,SHAP)。SHAP 法是将所有的特征都视为“贡献者”。对于每个预测样本模型都产生一个预测值,SHAP 值是该样本中每个特征所分配到的数值<sup>[9]</sup>。通过 SHAP 工具包,了解各特征如何影响预测结果。

#### 1.5 统计学方法

使用 python 3.10。计数资料采用频数表示,比较采用卡方检验;正态分布的计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)表示,比较采用非参数检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。采用准确率(分类器正确分类的样本数与总样本数之比)、精确率(正确被检索占实际被检索到的比例)、召回率(正确被检索的占有应该检索到的比例)、F1 分数(精确率和召回率的调和均值)、曲线下面积(AUC)对模型结果进行评估。各项指标采用五折交叉验证的方式计算:将数据随机分成 5 等份,轮流将其中 4 份用于训练模型,1 份用于测试模型,得到 5 次预测结果,最后将其平均值作为对模型准确性的估计,同时绘制五折 ROC 曲线。

## 2 结果

### 2.1 患者资料对比

453 例患者中,PES 组 283 例,非 PES 组 170 例,两组患者一般资料比较见表 1。

### 2.2 机器学习模型预测结果

分别构建 6 个机器学习模型,各模型参数采用默认值训练。通过五折交叉验证分别求其各项评估指标,见表 2。其中以随机森林算法预测术后出现 PES 的召回率、F1 分数、AUC 最高,在所有模型中综合性能最好,值得进一步研究。而准确率和精确率最高的是 SVM。五折交叉验证的随机森林 ROC 曲线见图 1。

### 2.3 模型可解释分析

因随机森林模型在所有模型中综合性能较好,

表 1 两组患者一般资料比较

参数	PES 组 (n=283)	非 PES 组 (n=170)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
年龄(岁)	52.1±12.1	55.6±11.7	-3.029	0.003
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.25±3.16	22.60±3.05	-1.131	0.259
TACE 次数(次)	1(0,2)	1(0,3)	-3.104	0.002
碘化油乳剂(mL)	3(0,7)	3(2,5)	-0.961	0.336
手术时间(min)	82.43±25.14	70.88±25.34	4.718	<0.01
总胆红素(μmol/L)	18.73±9.97	18.28±10.89	0.445	0.656
白蛋白(g/L)	33.92±4.79	35.04±4.53	-2.452	0.015
前白蛋白(mg/L)	154.945±57.35	174.60±59.72	-3.477	0.001
ALT(U/L)	42.06±26.96	41.75±41.16	0.099	0.921
AST(U/L)	67.90±62.26	51.71±40.14	3.032	0.003
白细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L)	5.53±2.03	5.07±1.93	2.392	0.017
血红蛋白(g/L)	126.11±21.39	128.28±18.77	-1.097	0.273
血小板计数(×10 <sup>9</sup> /L)	172.33±84.77	146.16±69.67	3.395	0.001
性别(例)			0.549	0.459
男	241	149		
女	42	21		
外科手术切除(例)			15.185	<0.01
是	43	52		
否	240	118		
大血管侵犯(例)			26.805	<0.01
是	134	39		
否	149	131		
首次 TACE(例)			8.208	<0.01
是	167	123		
否	116	47		
手术方式(例)			39.769	<0.01
C-TACE	129	129		
DEB-TACE	154	41		
AFP(例)			9.071	<0.01
≥400 ng/mL	127	52		
<400 ng/mL	156	118		
肿瘤负荷(例)			124.584	<0.01
1	60	92		
2	85	49		
3	138	29		
Child-pugh 分级(例)			4.573	<0.01
A	186	128		
B	97	42		
ALBI 分级(例)			20.113	<0.01
1	27	29		
2	237	135		
3	19	6		
微球最大直径(例)			86.555	<0.01
0	22	68		
100~300 μm	125	75		
301~500 μm	89	20		
501~700 μm	31	5		
701~900 μm	16	2		
术后住院时间(h)	123.98±98.35	66.42±62.00	6.853	<0.01

故使用基于随机森林模型分析原发性肝癌患者 TACE 后 PES 的危险因素,可视化如图 2。其展示了在整体水平上前 20 个特征的贡献情况。对 PES 产生影响较大的因素包括肿瘤负荷分级、手术方式、

表 2 机器学习各模型预测效能比较

模型	准确率	精确率	召回率	F1 分数	AUC	平均值
逻辑回归	0.669	0.729	0.759	0.735	0.722	0.723
SVM	0.722	0.750	0.844	0.787	0.729	0.766
随机森林	0.720	0.747	0.848	0.789	0.737	0.768
GBDT	0.667	0.721	0.766	0.737	0.702	0.719
XGBoost	0.687	0.732	0.784	0.754	0.720	0.735
LightGbm	0.664	0.716	0.763	0.735	0.706	0.717

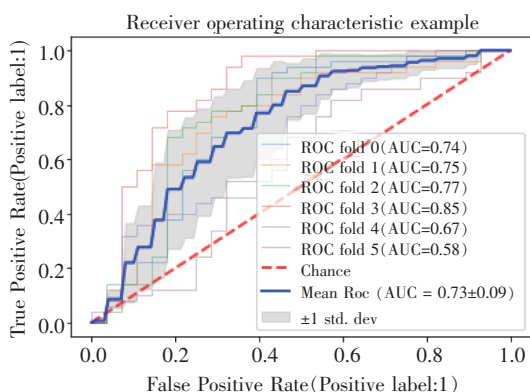


图 1 五折交叉验证的随机森林模型 ROC 曲线

手术时间、白细胞计数等。排名靠前的变量在单因素分析中也是差异有统计学意义的变量。SHAP 值的大小表示了对预测结果的影响程度,SHAP 的绝对值越大,说明该特征对术后发生 PES 的影响越大。图 2 右中每个点代表一个样本,点的颜色代表了特征值的相对大小,红色表示特征值高,蓝色表示特征值低。如肿瘤负荷分级为低,此时大量的红色样本聚集在 SHAP 负值区域,说明负荷分级低可

以降低术后发生 PES 的风险。而如手术时间,大量的红色样本聚集在 SHAP 正值区域,代表手术时间越长术后越可能发生 PES。根据 SHAP 相关汇总图(图 2 左),绝大部分特征和 PES 的发生呈正相关(危险因素),而少部分如前白蛋白、年龄、既往 TACE 次数、肿瘤外科切除后、总胆红素和白蛋白水平与 PES 的发生呈负相关(保护因素)。

如图 3,在单个实例对 PES 的发生预测解释图上。在基线概率为 64.41%的情况下,该患者白细胞计数正常、手术方式为 C-TACE 减少了术后 PES 发生概率,而肿瘤负荷低(0)、手术时间(75 min)、年龄(46 岁)、既往 TACE 次数少(1 次)以及部分血液指标增加了术后 PES 发生概率,这使得患者术后发生 PES 的概率有 79%。

### 3 讨论

机器学习技术具有限制少、预测准确的优点。目前机器学习已在医学领域建立数种模型<sup>[10-11]</sup>。研究认为,PES 发生的病理基础与栓塞区域组织成片坏死水肿和化疗药物引起的不良反应有关,且 PES 的发生会增加患者的死亡风险<sup>[12-13]</sup>。因此,建立精准的预测模型并运用到临床护理工作中极有价值。

发生 PES 的影响因素包括肿瘤负荷、手术方式、手术时间、年龄等<sup>[14-15]</sup>。本研究发现,外科切除术后以及总胆红素高是 PES 的保护因素,可能的原因是总胆红素高代表肝脏整体情况较差,迷走神经退化等

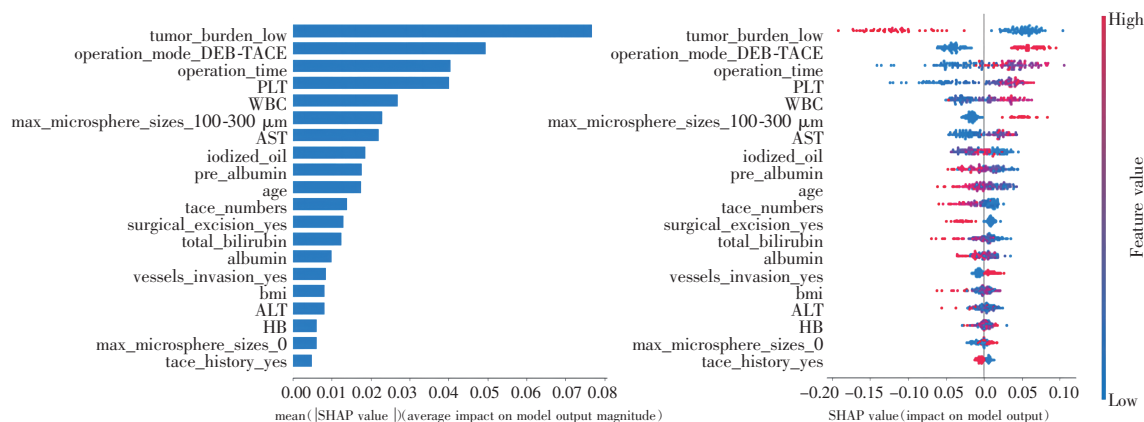


图 2 基于 SHAP 方法的随机森林模型整体可解释性分析

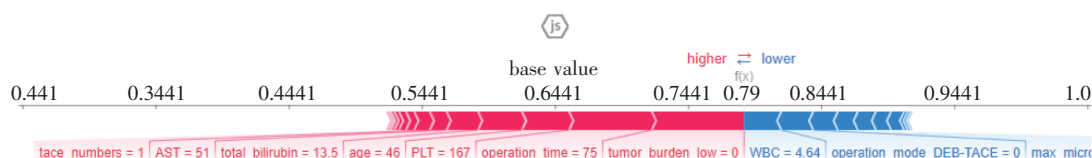


图 3 基于 SHAP 方法的单个实例可解释性分析



导致内脏的敏感性降低从而对疼痛阈感提升<sup>[16]</sup>。

在既往的研究中,通过逻辑回归可确定哪些变量是危险因素。部分研究对于连续性自变量采取基于中位数或者多分类等级进行划分。然而这种方法忽略了患者个体化的情况。如本研究发现手术时间与术后 PES 发生之间存在正相关,即手术时间越长,术后 PES 的风险越高。但无论采用中位数或等级划分的方式,当手术时间为 75 min 时,并不能将其视为 PES 的危险因素。相反,SHAP 方法结合患者的综合情况,判断出手术时间在某些患者中是一个重要的影响因素。基于 SHAP 方法的分析有助于医务人员在个体水平上预测和分析术后 PES。

本研究中不同机器学习模型中以随机森林算法的综合预测效果最佳。随机森林算法是并行式集成学习方法 Bagging 的一个变形,通过随机属性选择,再从中选择最优划分提高了准确率降低方差,又避免了过拟合的发生,使得预测效果最佳。研究者可考虑在相似的数据集使用随机森林方法。本研究中多种机器学习模型对于 PES 发生的综合预测效能高于逻辑回归模型,可能是因为传统逻辑模型要求变量独立且不能处理变量共线性的问题,尽管在统计分析时经过单因素筛选,但在准确率和精确率等方面低于其他机器模型。

本研究存在一定的局限性,首先作为回顾性研究存在一定的风险偏倚,收集的数据不可避免有人为误差;其次为单中心研究,收集的病例数较少,因此未进一步调整超参数,尽管在训练过程中已经成功避免过拟合问题,未来仍需要多中心大样本来进一步验证模型。

本研究通过机器学习技术对 TACE 术后 PES 的发生进行了预测,并找到了相关危险因素。通过对患者术前和术中的危险因素进行预测和评估,临床医护人员可制定相应策略以减少患者术后发生 PES 的风险。

#### [参 考 文 献]

- [1] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J(Engl), 2022, 135: 584-590.
- [2] 安天志,高嵩,靳勇,等.中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗(TACE)临床实践指南[J].介入放射学杂志,2018,27:1117-1126.
- [3] Blackburn H, West S. Management of postembolization syndrome following hepatic transarterial chemoembolization for primary or metastatic liver cancer[J]. Cancer Nurs, 2016, 39: E1-E18.
- [4] 尹西西,王婷,陈敏英,等.原发性肝癌经皮肝动脉化疗栓塞术后患者栓塞后综合征发生现状及影响因素研究[J].护士进修杂志,2022,37:749-753.
- [5] He JJ, Yin XX, Wang T, et al. Factors influencing postembolization syndrome in patients with hepatocellular carcinoma undergoing first transcatheter arterial chemoembolization[J]. J Cancer Res Ther, 2021, 17: 777-783.
- [6] Guo T, Fang Z, Yang G, et al. Machine learning models for predicting in-hospital mortality in acute aortic dissection patients[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 727773.
- [7] Smiti A. When machine learning meets medical world: current status and future challenges[J]. Computer Science Review, 2020, 37: 100280.
- [8] Hung YW, Lee IC, Chi CT, et al. Redefining tumor burden in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma: the seven-eleven criteria[J]. Liver Cancer, 2021, 10: 629-640.
- [9] Lundberg SM, Lee SI. A unified approach to interpreting model predictions[C]. Advances in neural information processing systems, 2017: 4765-4774.
- [10] Mao B, Ma JD, Duan SB, et al. Correction to: preoperative classification of primary and metastatic liver cancer via machine learning-based ultrasound radiomics[J]. Eur Radiol, 2021, 31: 6407.
- [11] Wang Y, Ji C, Wang Y, et al. Predicting postoperative liver cancer death outcomes with machine learning[J]. Curr Med Res Opin, 2021, 37: 629-634.
- [12] 中国医师协会中西医结合分会肿瘤专业委员会,河南省康复医学会消化康复分会,河南省中西医结合学会肝病分会.原发性肝癌经肝动脉化疗栓塞术后中西医结合康复专家共识[J].临床肝胆病杂志,2021,37:1545-1549.
- [13] Mason MC, Massarweh NN, Salami A, et al. Post-embolization syndrome as an early predictor of overall survival after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. HPB(Oxford), 2015, 17: 1137-1144.
- [14] 罗君,邵国良,郑家平,等.原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术后腹痛的发生规律及影响因素[J].介入放射学杂志,2017,26: 613-617.
- [15] Wei G, Yang J. Advances in the treatment of hepatocellular carcinoma using drug-eluting beads[J]. J Interv Med, 2020, 3: 122-127.
- [16] Pachev A, Raynaud L, Paulatto L, et al. Correction to: predictive factors of severe abdominal pain during and after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. Eur Radiol, 2021, 31: 4405.

(收稿日期:2022-07-06)

(本文编辑:新宇)