

附件 1

2020 年度北京市自然科学基金 重点研究专题拟资助项目名单

序号	学科	申报编号	项目名称	依托单位	申请者	资助经费 (万元)	课题依托单位及申请人
1	数学	Z20J00005	深度神经网络模型的优化理论与算法研究	北京邮电大学	马占宇	200	北京邮电大学 马占宇 北京工业大学 黄秋梅
2	数学	Z20J00009	基于口腔癌复杂高维多模态数据的统计学习研究	中国人民大学	许王莉	200	中国科学院大学 孙志华 华北电力大学 石玉英 中国人民解放军总医院 顾斌 中国人民大学 许王莉
3	数学	Z20J00011	骨肌多体动力学有限元仿真及其在髋关节疾病中的应用	中国科学院数学与系统科学研究院	谢和虎	200	北京大学第三医院 徐雁 中国科学院数学与系统科学研究院 谢和虎
4	物理	Z20J00013	层状非常规超导体的探索、物性调控和理论研究	中国人民大学	雷和畅	300	中国人民大学 刘凯 中国科学院物理研究所 郭建刚 中国人民大学 雷和畅
5	物理	Z20J00014	新型磁电耦合功能材料的制备、调控与物理	中国科学院物理研究所	龙有文	300	清华大学 于浦 中国科学院物理研究所 龙有文

6	物理	Z20J00020	基于 h-BN 的深紫外激子极化激元激光器的研究	北京大学	王新强	300	北京大学 陶仁春 北京大学 李新征 北京大学 王新强
7	物理	Z20J00023	面向自动驾驶、机器人等系统的大功率 VCSEL 芯片及实时高分辨率激光成像雷达研究	中国科学院半导体研究所	刘安金	300	中国科学院半导体研究所 范松涛 中国科学院半导体研究所 刘安金
8	物理	Z20J00025	基于固态多量子比特系统的量子计算与量子传感	中国科学院物理研究所	刘刚钦	300	中国科学院物理研究所 许凯 中国科学院物理研究所 刘刚钦
9	物理	Z20J00034	拓扑激光与拓扑慢光	中国科学院物理研究所	陆凌	300	中国科学院物理研究所 刘荣鹏 中国科学院物理研究所 陆凌
10	化学	Z20J00040	高性能、低成本、长寿命低铂燃料电池催化剂及其共性科学问题研究	中国科学院过程工程研究所	张海涛	300	北京化工大学 王智谦 北京航空航天大学 水江澜 中国科学院过程工程研究所 张海涛
11	化学	Z20J00042	氧化物固态电解质合成及其在固态电池中的应用	中国科学院物理研究所	禹习谦	300	北京卫蓝新能源科技有限公司 付垚 中国科学院物理研究所 王雪锋 中国科学院物理研究所 禹习谦
12	化学	Z20J00043	纳米氧化物固态电解质的合成和固态电池应用	清华大学	张强	300	清华大学 张强 北京科技大学 范丽珍
13	化学	Z20J00046	RNA 修饰在结直肠癌发病与免疫微环境中的精准分析与功能解析	北京大学	陈鹏	300	北京大学 贾桂芳 北京大学 陈鹏
14	生命	Z20J00057	基于人工智能的胰岛 β 细胞分子影像学及机制研究	北京大学	刘志博	300	北京大学第一医院 邸丽娟 北京大学第一医院 董爱梅 北京大学 刘志博

15	生命	Z20J00059	荧光-无标记-力学三模态活细胞超分辨率成像系统的研制	北京大学	陈良怡	300	北京大学 陈良怡 北京大学 黄建永
16	生命	Z20J00063	活细胞弱光智能成像新技术研发及其在细胞应激中的应用	清华大学	索津莉	300	中国科学院北京基因组研究所（国家生物信息中心） 张治华 清华大学 索津莉
17	生命	Z20J00076	多发性骨髓瘤发生发展的表观遗传调控机制及其相关纳米药物靶向递送的应用研究	北京大学	孙露洋	300	国家纳米科学中心 赵潇 中国科学院遗传与发育生物学研究所 王秀杰 北京大学 孙露洋
18	生命	Z20J00077	基于单细胞多组学图谱的心力衰竭精准诊断与干预研究	中国医学科学院 阜外医院	王利	300	首都医科大学附属北京安贞医院 张聪聪 中国医学科学院阜外医院 王利
19	生命	Z20J00085	单细胞解析消化道肿瘤中免疫细胞功能耗竭的机制和免疫治疗策略	清华大学	徐萌	300	中国科学院北京基因组研究所（国家生物信息中心） 韩大力 清华大学 徐萌
20	生命	Z20J00099	AI 辅助的前列腺癌多组学精准诊疗关键问题研究	北京大学第三医院	卢剑	300	首都医科大学附属北京朝阳医院 王双坤 北京航空航天大学 刘建刚 北京大学第三医院 卢剑
21	生命	Z20J00101	基于机器学习的动脉粥样硬化性脑血管病的深度表型分析及预后研究	首都医科大学附属北京天坛医院	李子孝	300	北京航空航天大学 刘涛 中国医学科学院 李姣 首都医科大学附属北京天坛医院 李子孝
22	生命	Z20J00105	基于人工智能的胃癌腹膜转移疗效预测研究	北京市肿瘤防治研究所	张小田	300	北京市肿瘤防治研究所 史燕杰 北京市肿瘤防治研究所 张小田
23	生命	Z20J00114	基于人工智能和电生理信号分析建模的颞叶癫痫的	北京航空航天大学	张冀聪	300	首都医科大学附属北京天坛医院 王永刚 首都医科大学宣武医院 林一聪

			诊断、检测、干预和机制的研究				北京航空航天大学 史微 北京航空航天大学 张冀聪
24	生命	Z20J00121	利用 CRISPR 基因编辑技术探寻造血干细胞自我更新、衰老和骨髓衰竭的分子机制	清华大学	王建伟	300	首都医科大学宣武医院 孙婉玲 清华大学 王建伟
25	生命	Z20J00122	人源多能干细胞分化视网膜类器官及小胶质细胞联合移植治疗视网膜变性动物模型的研究	北京市眼科研究所	金子兵	300	首都医科大学附属北京同仁医院 曹绪胜 北京市眼科研究所 金子兵
26	生命	Z20J00124	靶向黏附类 GPCR 及应用纳米材料方法辅助实现体外胰岛组织的再造	北京大学	孙金鹏	300	首都医科大学附属北京朝阳医院 刘佳 北京大学 铁璐 北京大学 孙金鹏
27	生命	Z20J00129	基因编辑与干细胞结合刚柔复合支架用于中枢神经系统损伤的修复及机制研究	北京化工大学	王兴	300	北京大学 闫军浩 中国医学科学院北京协和医院 翟吉良 北京化工大学 薛佳佳 北京化工大学 王兴

北京市医院管理局文件

京医管科教〔2018〕1号

北京市医院管理局关于公布 2018 年度 临床医学发展专项“扬帆”计划 立项结果的通知

各市属医院：

为引导市属医院由临床为主向临床科研并重转型，助力全国科技创新中心建设，在总结第一期“扬帆”计划（2013-2017）建设情况和发展成效的基础上，市医院管理局按照市属医院学科发展实际，启动第二轮“扬帆”计划立项。经过形式审查、量化评审、函审、会议评审等环节，并经 2017 年第 19 次局长办公会审议通过，现将重点医学专业和临床技术创新项目立项结果和有

关要求通知如下：

一、在公平、公正、公开的工作原则下，保持先进性，兼顾公平性，针对同一医院，采取“公开择优”的方式支持重点培育专业不超过 2 个；采取“定向扶持”和“定向择优”相结合的方式支持重点扶持专业不超过 2 个；支持临床技术创新项目总数（包括诊疗能力提升和交叉学科布局两类）综合医院不超过 4 个，专科医院不超过 3 个。确定了 2018 年度支持名单（详见附件）。

二、各市属医院应按照《临床医学发展专项管理细则》（京医管科教〔2015〕6 号）的通知在医院学术委员会、伦理委员会指导下，切实做好对入选专业和项目的组织、实施、监督、管理等工作。本通知下达 3 个月之内以医院为单位召开启动会，由医院科研管理部门按照市医院管理局科教处要求确定专项实施管理的各项要点并在启动会进行宣贯（启动会议程提前一周报送市医院管理局科教处）。启动会应邀请本专业专家和方法学专家，对重点专业发展方向和建设内容进行凝练，涉及到重点扶持专业的还应邀请被帮扶医院参与；对创新项目研究方案、项目质控和数据管理方案、成果转化方案进行最终确定。在启动会后 3 个月之内启动入组。

三、根据《北京市医院管理局临床医学发展专项经费管理办法（试行）》（京财社〔2017〕2481 号）中的各项内容，准备预算申报书和任务书填报工作，不得无正当理由降低考核指标，于

2018 年 3 月 16 日（星期五）之前将任务书（电子版）、预算申报书（电子版）以医院为单位发送至市医院管理局科教处电子邮箱（邮箱地址：kjc1712@sina.com），命名原则：立项序号-承担单位-负责人。立项序号以本通知为准。

附件：1. 2018 年度“扬帆”计划重点医学专业

2. 2018 年度“扬帆”计划临床技术创新项目



（联系人：李晓峰；联系电话：83970867）

附件 1

**2018 年度“扬帆”计划重点医学专业
(重点培育专业)**

序号	申报专业	申报单位	负责人
ZYLX201801	神经源性膀胱	宣武医院	欧彤文
ZYLX201802	感染性疾病重症医学	北京地坛医院	李昂
ZYLX201803	胃肠肿瘤影像专业	北京肿瘤医院	孙应实
ZYLX201804	急性重症感染分层诊疗	北京友谊医院	段美丽
ZYLX201805	心血管临床药学	北京安贞医院	林阳
ZYLX201806	肝病（肝衰竭）	北京佑安医院	陈煜
ZYLX201807	精神分裂症	北京安定医院	姜涛
ZYLX201808	非酒精性脂肪性肝病	北京地坛医院	谢雯
ZYLX201809	结核病实验室诊断	北京胸科医院	黄海荣
ZYLX201810	心血管麻醉学	北京安贞医院	马骏
ZYLX201811	检验医学标准化	北京朝阳医院	王清涛
ZYLX201812	中医糖尿病	北京世纪坛医院	冯兴中
ZYLX201813	急诊与重症医学	北京儿童医院	钱素云

ZYLX201814	头颈部病理	北京同仁医院	刘红刚
ZYLX201815	临床心理	北京安定医院	西英俊
ZYLX201816	肿瘤核医学专业	北京肿瘤医院	杨志
ZYLX201817	中医心血管病	北京中医医院	刘红旭
ZYLX201818	老年麻醉	宣武医院	王天龙
ZYLX201819	中西医结合重症肝病	北京佑安医院	胡建华
ZYLX201820	神经泌尿外科	北京天坛医院	张勇
ZYLX201821	小儿糖尿病	北京儿童医院	巩纯秀
ZYLX201822	肝移植麻醉	北京朝阳医院	吴安石
ZYLX201823	糖尿病	北京同仁医院	杨金奎
ZYLX201824	慢性肾脏病与血液净化	北京友谊医院	刘文虎
ZYLX201825	小儿泌尿外科	首都儿科研究所	郝春生
ZYLX201826	过敏性疾病特异性免疫治疗	北京世纪坛医院	石海云
ZYLX201827	神经系统药物治疗	北京天坛医院	赵志刚
ZYLX201828	全程数字化口腔修复	北京口腔医院	郑东翔
ZYLX201829	儿童过敏性疾病	首都儿科研究所	刘传合
ZYLX201830	生殖免疫学专业	北京妇产医院	杨晓葵

2018 年度“扬帆”计划重点医学专业 (重点扶持专业)

序号	申报专业	申报单位	负责人	备注
ZYLX201831	心脏康复 (帮扶小汤山医院)	北京清华长庚医院	张萍	定向 扶持
ZYLX201832	神经康复	北京小汤山医院	武亮	
ZYLX201833	老年衰弱康复	北京老年医院	王玉波	
ZYLX201834	老年认知障碍	北京老年医院	吕继辉	
ZYLX201835	心肺康复	北京小汤山医院	胡菱	
ZYLX201836	神经重症康复 (帮扶小汤山医院)	北京天坛医院	张玉梅	定向 择优
ZYLX201837	老年认知障碍 (帮扶老年医院)	宣武医院	魏翠柏	
ZYLX201838	老年衰弱康复 (帮扶老年医院)	北京友谊医院	李虹伟	
ZYLX201839	护理学 (帮扶小汤山医院)	北京世纪坛医院	刘俐惠	
ZYLX201840	临床流行病学 (帮扶老年医院)	北京儿童医院	彭晓霞	

附件 2

2018 年度“扬帆”计划临床技术创新项目

序号	项目名称	牵头单位	负责人
XMLX201801	利用记忆合金标记物行肺小结节术前精确定位的临床应用研究	北京友谊医院	金龙
XMLX201802	磁共振黑血血栓成像新技术在脑静脉系统疾病诊疗中的创新应用	宣武医院	杨旗
XMLX201803	综合评估系统与诊疗技术在颈椎退变与畸形治疗中的创新及推广应用	北京天坛医院	刘宝戈
XMLX201804	婴幼儿先天性白内障术后无晶状体眼屈光矫正方法的比较研究	北京同仁医院	焦永红
XMLX201805	基于听觉加工缺陷的精神分裂症新型诱发电检查技术研究	北京安定医院	王长明
XMLX201806	基于移动技术的抑郁障碍生物学指标评估体系构建研究	北京安定医院	杨蕊
XMLX201807	基于组合眼动指标的精神分裂症早期诊断的模式识别研究	北京安定医院	李先宾

序号	项目名称	牵头单位	负责人
XMLX201808	青光眼患者的虚拟现实视感知觉可塑性探索和研究	北京世纪坛医院	卢艳
XMLX201809	三角韧带加强修补代替下胫腓螺钉固定的临床及生物力学研究	北京积水潭医院	李庭
XMLX201810	微流控法检测血清叶酸的方法学评价及临床应用评估	北京儿童医院	宋文琪
XMLX201811	人工膝关节假体 CT 和 MR 成像的规范化研究	北京清华长庚医院	郑卓肇
XMLX201812	结核分枝杆菌 II 代耐药基因检测芯片的研制	北京胸科医院	孙照刚
XMLX201813	炎特异性抗体与幼年皮炎不良预后的前瞻性队列研究	首都儿科研究所	李建国
XMLX201814	基于大规模病理图像的非炎性主动脉中膜变性程度分级的计算机辅助诊断方法研究	北京安贞医院	陈东
XMLX201815	儿童肝移植术中解剖性脾部分切除预防术后顽固性脾亢的前瞻性研究	北京友谊医院	魏林
XMLX201816	嗜酸性粒细胞型慢性鼻窦炎伴鼻息肉的手术策略研究	北京同仁医院	王成硕

序号	项目名称	牵头单位	负责人
XMLX201817	眼科术中光纤 OCT 的研制	北京清华长庚医院	胡运韬
XMLX201818	生长棒联合顶椎控制技术治疗 早发性脊柱侧凸临床疗效的临 床随机对照研究	北京儿童医院	张学军
XMLX201819	口腔鳞癌颈部转移预测基因表 达谱型有效性的前瞻性队列研 究	北京口腔医院	冯芝恩
XMLX201820	婴儿发育性髋关节发育不良的 超声诊断规范化研究及智能三 维成像	北京积水潭医院	陈涛
XMLX201821	个体化面神经-舌下神经吻合 术治疗颅底肿瘤术后重度面瘫 的临床应用研究	宣武医院	梁建涛
XMLX201822	早期干预急性主动脉夹层术后 非甲状腺疾病综合征对于高危 患者手术 30 天预后影响	北京安贞医院	刘楠
XMLX201823	NK 细胞功能性检测用于快速诊 断噬血细胞综合征的临床研究	北京友谊医院	王旖旎
XMLX201824	行咽颚成型术的阻塞性睡眠呼 吸暂停低通气综合征患者困难 气管插管模型建立和风险预测	北京清华长庚医院	张欢

序号	项目名称	牵头单位	负责人
XMLX201825	应用胚胎培养液游离 DNA 检测技术优化胚胎质量评估方法的临床研究	北京朝阳医院	周雯慧
XMLX201826	可视化穿刺超微通道经皮肾镜手术在儿童肾结石治疗中的安全性研究	北京友谊医院	李钧
XMLX201827	心肌功能显像定量评估经皮冠状动脉介入治疗效果的临床研究	北京朝阳医院	吕秀章
XMLX201828	补充维生素 D 对提高育龄多囊卵巢综合症患者促排卵妊娠成功率的疗效研究	北京安贞医院	王克芳
XMLX201829	可视测压输尿管软镜鞘的应用研究	宣武医院	颜灏
XMLX201830	甲胎蛋白阴性肝癌早期免疫诊断关键技术研究	北京佑安医院	刘梅
XMLX201831	不明原因胸腔积液经内科胸腔镜诊断的新技术	北京朝阳医院	王峰
XMLX201832	火针联合毫针治疗紧张型头痛创新方案的疗效与安全性研究	北京中医医院	刘慧林

序号	项目名称	牵头单位	负责人
XMLX201833	基于肌电标志物的帕金森病脑深部电刺激术中疗效评价设备的研究	北京天坛医院	孟凡刚
XMLX201834	酒依赖亚型的生物学标记与功能脑区差异的探索	北京回龙观医院	杨可冰
XMLX201835	超声介入靶向塑形治疗体表结核	北京胸科医院	刘志东
XMLX201836	减容术联合药涂球囊在股腘动脉 TosakaIII 型支架再狭窄的多中心随机对照研究	宣武医院	佟铸
XMLX201837	乙肝肝硬化患者发生自发性细菌性腹膜炎的肠道微生态预测模型研究	北京地坛医院	邢卉春
XMLX201838	腕部高压电烧伤诊断及治疗	北京积水潭医院	沈余明
XMLX201839	胸腺瘤关键基因系统筛查和其在胸腺瘤中的表达及意义	北京同仁医院	于磊
XMLX201840	基于六经从太阴少阴合病辨治非自发缓解性膜性肾病的临床研究	北京中医医院	刘宝利

序号	项目名称	牵头单位	负责人
XMLX201841	基于标准化手术和大数据分析模拟非小细胞肺癌淋巴结转移模式的算法研究及临床应用研究	北京肿瘤医院	吴楠
XMLX201842	基于人工智能技术和多模态影像构建肝细胞肝癌精准放疗评测系统	北京肿瘤医院	王维虎
XMLX201843	多模态多参数精准影像测量在骨质疏松性脊柱骨折风险评估中的临床应用研究	北京积水潭医院	于爱红
XMLX201844	症状性颅内椎-基底动脉复杂狭窄性病变的血管内介入治疗安全性和有效性研究	北京天坛医院	马宁
XMLX201845	DORV 矫治术中理想心内隧道模型的构建及流体力学研究	北京安贞医院	范祥明
XMLX201846	双靶点嵌合抗原受体 T 细胞治疗技术对耐药性卵巢上皮癌的作用研究	北京妇产医院	王建东
XMLX201847	二代流式细胞术检测骨髓微小残留病指导多发性骨髓瘤维持治疗临床研究	北京朝阳医院	高文

序号	项目名称	牵头单位	负责人
XMLX201848	基于多模态的功能性发音障碍 关键诊断技术研究	北京同仁医院	徐文
XMLX201849	基于 HIS 系统远程医疗平台的 肝硬化并发症二级预防策略的 建立与效果评价	北京地坛医院	闫杰
XMLX201850	聚碘树脂对口腔综合治疗台水 路的持续消毒效果及应用安全 性研究	北京口腔医院	苏静

抄送：市卫生计生委

北京市医院管理局办公室

2018 年 3 月 1 日印发

北京市医院管理中心文件

京医管组〔2019〕68号

北京市医院管理中心关于公布 2019年度“使命、登峰”计划入选团队的通知

各市属医院：

为进一步加强市属医院人才队伍建设，落实《关于印发进一步加强市属医院人才队伍建设意见等文件的通知》、《“使命、登峰、青苗”人才认定评审与管理考核暂行办法》的要求，经过医院推荐、书面材料审核、第三方评审、公示等环节，并经市医院管理中心党委会审议通过，3个团队入选2019年度（第三期）“使命”人才计划，30个团队入选2019年度（第三期）“登峰”人才培养计划，具体名单详见附件。

各市属医院要切实做好“使命、登峰”计划的实施管理工作，

明确责任部门，按照《“使命、登峰、青苗”人才认定评审与管理考核暂行办法》的要求，建立“使命、登峰”人才档案，对培养入选对象进行动态管理，把人才培养列入本单位发展规划和年度工作计划，制定本单位人才培养管理的实施方案，在经费、管理等方面提供必要的保障，支持人才快速成长。

附件：2019 年度（第三期） “使命、登峰” 计划入选团队
名单



北京市医院管理中心

2019 年 11 月 6 日

附件

2019 年度（第三期）“使命”人才培养计划入选团队名单

立项编号	医院名称	团队负责人
SML20191101	北京肿瘤医院	张志谦
SML20190601	北京安贞医院	魏永祥
SML20190201	北京同仁医院	杨金奎

2019 年度（第三期）“登峰”人才培养计划入选团队名单

立项编号	医院名称	团队负责人
DFL20190101	北京友谊医院	黄榕翀
DFL20190201	北京同仁医院	马建民
DFL20190202	北京同仁医院	王成硕
DFL20190203	北京同仁医院	鲜军舫
DFL20190301	北京朝阳医院	黄克武
DFL20190401	北京积水潭医院	周一新
DFL20190501	北京天坛医院	刘爱华
DFL20190502	北京天坛医院	张 勇
DFL20190601	北京安贞医院	侯晓彤
DFL20190701	北京世纪坛医院	白文佩
DFL20190702	北京世纪坛医院	鄢 丹
DFL20190801	首都医科大学宣武医院	张国君
DFL20190802	首都医科大学宣武医院	鲁世保
DFL20190803	首都医科大学宣武医院	张 兰
DFL20190901	北京清华长庚医院	王韞芳
DFL20190902	北京清华长庚医院	张 萍
DFL20191101	北京肿瘤医院	吴 楠

立项编号	医院名称	团队负责人
DFL20191102	北京肿瘤医院	杨 志
DFL20191103	北京肿瘤医院	孙应实
DFL20191201	北京儿童医院	倪 鑫
DFL20191401	北京妇产医院	杨晓葵
DFL20191402	北京妇产医院	李光辉
DFL20191501	北京口腔医院	杨 凯
DFL20191601	北京胸科医院	逢 宇
DFL20191701	北京佑安医院	张 彤
DFL20191801	北京地坛医院	曾 辉
DFL20191802	北京地坛医院	赵红心
DFL20191803	北京地坛医院	杨志云
DFL20191901	北京安定医院	贾竑晓
DFL20192001	北京回龙观医院	谭淑平

抄送: 市卫生健康委

北京市医院管理中心办公室

2019 年 11 月 6 日印发

项目编号: 2020BD027

北大百度基金资助项目

任务书

项目名称: 基于磁共振时间-空间异质性参数的多模态影像组学

模型预测胃癌免疫治疗疗效

项目负责人: 唐磊

所属院系: 北京大学肿瘤医院

执行年限: 2021.1.1-2022.12.31

北京大学科学研究部制

填 表 说 明

1. 项目负责人收到北京大学科学研究部（以下简称“科研部”）的立项通知后，请认真阅读本填报说明，参照《北大百度基金资助项目管理办法》（请查阅北京大学科研部主页“校级科研项目”栏目），认真填写和提交《北大百度基金资助项目任务书》（以下简称《任务书》）。
2. 填写《任务书》时要求科学严谨、实事求是、表述清晰、准确。《任务书》经科研部审核批准后，将作为项目研究计划执行和检查、验收的依据。
3. 项目负责人在报送《任务书》纸质版时，请同时提交电子文档（word格式）。
4. 《任务书》请双面打印一式三份，科研部、所属院系、项目负责人各持一份。

一、项目基本信息

负责人信息	姓 名	
	最高学位	
	手 机	
	研究领域	
项目信息	项目名称	基于磁共振时间-空间异质性参数的多模态影像组学模型预测胃癌免疫治疗疗效
	起止年限	2021. 1. 1-2022. 12. 31
	资助经费	40 万元
项目摘要	(不超过 500 字) 我国胃癌具有发病率和死亡率双高的特点。传统化疗药物受胃癌高异质性等影响,晚期胃癌有效率仅 30-54%。免疫治疗是近年来新兴的抗肿瘤疗法,目前已在胃癌一线到多线治疗中展现出明确优势,标志着胃癌进入到免疫治疗时代。胃癌免疫治疗后可出现假进展和超进展等特殊类型,传统影像学标准已无法满足精准评效的需要。对此,本项目将探索新的功能影像学参数在胃癌免疫治疗评估的应用,包括磁共振扩散加权时间-空间异质性模型、涵盖胃癌原发灶-转移淋巴结-瘤周微环境-腹膜微环境-免疫器官环境多靶标的“联合免疫评分模型”,开发胃癌半自动分割系统,并通过引入“注意力”机制的深层神经网络统合新指标,构建以磁共振时间-空间扩散功能成像为核心的 CT-MRI 联合预测模型,包括免疫微环境预测模型、假进展/超进展诊断模型、耐药进展时间点预测模型以及生存模型等,为胃癌免疫治疗方案的制定和调整提供更为精准的影像学指导,最终为胃癌个体化诊疗的实现提供重要依据。	
负责人基本情况	(填写负责人的主要科研经历和业绩) 项目负责人在消化系统肿瘤影像学方面具有较强的临床和科研工作基础,以第一或通讯作者(含共同)在 Annals of Oncology (两篇, IF:18.274)、Radiology (IF: 7.931)、Annals of Surgical Oncology (IF: 4.061)、European Radiology (IF: 4.101)、Journal of Magnetic Resonance Imaging (IF: 3.954)、Magnetic Resonance in Medicine (IF: 3.635)、BMC Cancer (IF: 3.150) 等期刊发表 SCI 论文 18 篇,其中一篇获评 Wiley 出版集团年度下载量最大文献,一篇获评 2020 年 ESI 高被引论文,三篇被	

写入 CSCO 中国肿瘤诊疗指南。

项目负责人在胃癌磁共振扩散加权成像及影像组学方向研究经历如下：

1) 与中科院自动化研究所田捷教授团队合作，探索影像组学技术在胃癌治疗前分期评价（淋巴结及腹膜转移）的应用，为胃癌规范化诊疗的发展提供了新的潜在指标

① 将人工智能 CT 图像纹理分析技术引入胃癌隐匿性腹膜转移 OPM 的评估，以胃癌腹膜转移“土壤-种子学说”为理论基础，联合胃癌原发灶和腹膜的纹理特征，构建 CT 诊断胃癌 OPM 的双标影像组学模型，显著降低胃癌 OPM 的 CT 漏诊率。【*Annals of Oncology* 2019 (IF: 18.274)，该研究结果被纳入 2020 年 CSCO 中国胃癌诊疗指南，并于 2020 年获评 ESI 高被引论文】

② 将深度学习应用于胃癌淋巴结转移的 CT 诊断研究，从国内及意大利六家中心收集 730 例胃癌患者的术前 CT 影像和临床数据，提取病灶预定义影像组学特征和深度学习特征，通过特征筛选，构建预测胃癌淋巴结转移的智能模型，训练集 C-index 达 0.821，外部验证集达 0.797，国际验证集达 0.822，均显著优于医生主观诊断淋巴结转移的水平。【*Annals of Oncology* 2020 (IF: 18.274)，国际胃癌专家、英国皇家马斯登医院癌症中心主任 David Cunningham 教授在同期撰写述评认为该工作“比临床分期和临床特征更精准”】

2) 项目负责人在美国伊利诺伊州立大学访问学者期间，参与周晓洪教授所带领团队的磁共振扩散加权成像非高斯模型相关研究，首次将 FROC 模型应用于体部区分肿瘤和正常组织。回国后与周教授合作，继续将此模型应用于胃癌和胃肠间质瘤的生物学行为分析，已取得初步成果

① 与周教授团队合作对 74 枚 GIST 病灶进行 DWI 多高 b 值成像，构建 FROC 模型，通过 mat-lab 软件获得病灶的 D-map、 β -map 和 μ -map，评估各参数早期预测胃肠间质瘤索坦二线靶向治疗疗效的价值。结果显示联合疗前 β 值与疗后早期 D 值变化率的复合参数，对疗效的预测效能明显提高，AUC 值达到 0.843，疗效预测准确率达 75.7%。【*Magnetic Resonance in Medicine* 2017 (IF: 3.635)】

② 与周教授团队合作对 43 例胃癌患者进行 DWI 多高 b 值成像并构建 FROC 模型，结果发现 D 值、 β 值和 μ 值在不同 Lauren 分型间差异均存在统计学意义，联合三个参数辅助预测胃癌 Lauren 分型，AUC 值达到 0.793。【*European*

Radiology 2021 (IF: 4.101)】

③ 与周晓洪教授合作发表阐述 DWI 研究进展的 SCI 述评，重点介绍多高 b 值扩散模型在肿瘤检出、诊断、分级、分期以及疗效预测和评估的研究现状，并对应用前景和发展方向做出预测及展望。【**Journal of Magnetic Resonance Imaging 2019 (IF: 3.954)**, 获评 Wiley 出版集团 2019 年度下载量最大文献之一】。

3) 项目负责人探索磁共振扩散加权成像在胃肠道肿瘤诊断和评效应用，初步明确了 ADC 值在胃肠道肿瘤评效的应用指标及时间窗，为实现胃肠道肿瘤疗效的早期、定量评价奠定基础

① 将磁共振扩散加权成像应用于胃肠间质瘤的疗效预测及早期评价，研究发现肿瘤疗前ADC值和疗后一周ADC值变化率与肿瘤中短期疗效密切相关，有效组疗前ADC值偏低且疗后一周变化率明显高于无效组，并明确了评效指标及时间窗。

【**Radiology 2011 (IF: 7.931)**，被纳入2020版CSCO中国胃肠间质瘤诊疗指南；**BMC cancer 2018 (IF: 3.150)】**

② 总结胃癌 DWI 成像参数及征象特征，发现 Borrmann 4 型胃癌在 DWI 上独特的三分层“夹心征”，并通过影像-病理对照对产生机制进行了解释。【**Abdominal Radiology 2016 (IF: 2.429)】**

③ 探索 DWI 扩散峰度成像 (DKI) 在胃癌新辅助化疗疗效的预测价值。高 MK 值反映肿瘤治疗效果差。DKI 模型参数较 DWI 模型具有更高的诊断效能，其潜在临床价值值得关注。【**European Journal of Radiology 2020 (IF: 2.687)】**

项目负责人以第一或通讯作者（含共同）发表论文及国际会议报告情况如下：

(# 共同第一作者, * 通讯作者)

1. Karaman MM#, **Tang L#**, Li Z, Sun Y, Li JZ, Zhou XJ*. In vivo assessment of Lauren classification for gastric adenocarcinoma using diffusion MRI with a fractional order calculus model. *Eur Radiol.* 2021 Feb 22. DOI: 10.1007/s00330-021-07694-3. Online ahead of print. (IF:4.101)
2. Jia Fu, **Tang L***, Zi-Yu Li, Xiao-Ting Li, Hai-Feng Zhu, Ying-Shi Sun, Jia-Fu Ji. Diffusion kurtosis imaging in the prediction of poor responses of locally advanced gastric cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol.* 2020; 128: 108974. (IF: 2.687)
3. Di Dong#, Mengjie Fang#, **Tang L#**, Xiuhong Shan#, Jianbo Gao#, Francesco Giganti#, Rongpin Wang, Xin Chen, Xiaoxiao Wang, Diego Palumbo, Jia Fu, Wuchao Li, Jing Li, Lianzhen Zhong, Francesco De Cobelli, Jiafu Ji*, Zaiyi Liu*, Jie Tian*, Deep learning radiomic nomogram can predict the number of lymph node metastasis in locally advanced gastric cancer: an international multicenter study. *Ann Oncol.* 2020, 31(7): 912-920. (IF:18.274)
4. Fu J, Fang MJ, Dong D, Li J, Sun YS, Tian J, **Tang L***. Heterogeneity of metastatic gastrointestinal stromal tumor on texture analysis: DWI texture as potential biomarker of overall survival. *Eur J Radiol.* 2020; 125: 108825. (IF: 2.687)

5. Li ZY#, **Tang L#**, Li ZM#, Li YL#, Fu J, Zhang Y, Li XT, Ying XJ, Ji JF. Four-Point Computed Tomography Scores for Evaluation of Occult Peritoneal Metastasis in Patients with Gastric Cancer: A Region-to-Region Comparison with Staging Laparoscopy. *Ann Surg Oncol*. 2020 Apr;27(4):1103-1109. (IF:4.061)
6. Xing Wang#, Li Zhang#, Xin Yang#, **Tang L#**, Jie Zhao, Gaoxiang Chen, Xiang Li, Shi Yan, Shaolei Li, Yue Yang, Yue Kang, Quanzheng Li, Nan Wu. Deep learning combined with radiomics may optimize the prediction in differentiating high-grade lung adenocarcinomas in ground glass opacity lesions on CT scans. *Eur J Radiol*. 2020, (129): 109150 (IF: 2.687)
7. **Tang L#**, Wang XJ#, Baba H, Giganti F. Gastric cancer and image-derived quantitative parameters: Part 2-a critical review of DCE-MRI and 18F-FDG PET/CT findings. *Eur Radiol*. 2020, 30(1): 247-260. (IF:4.101)
8. Sun RJ#, Fang MJ#, **Tang L#**; Li XT; Lu QY; Dong D; Tian J; Sun YS. CT-based deep learning radiomics analysis for evaluation of serosa invasion in advanced gastric cancer. *Eur J Radiol*. 2020, 132: 109277 (IF: 2.687)
9. Dong D #, **Tang L #**, Li Z-Y #, Fang M-J#, Gao J-B#, Shan X-H#, X-J Ying, Y-S Sun, J Fu, X-X Wang, L-M Li, Z-H Li, D-F Zhang, Y Zhang, Z-M Li, F Shan, Z-D Bu, Tian J *and Ji J-F *. Development and validation of an individualized nomogram to identify occult peritoneal metastasis in patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 2019; 30(3): 431-438. (IF:18.274) (ESI 2020 年高被引论文; 写入 2020 版 CSCO 中国胃癌诊疗指南)
10. **Tang L**, Zhou XJ. Diffusion MRI of cancer: From low to high b-values. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(1):23-40. (IF:3.954) (获评 2018-2019 年度 Wiley 出版集团下载量最大文献之一)
11. **Tang L#**, Li J#, Li ZY, Li XT, Gong JF, Ji JF, Sun YS, Shen L. MRI in predicting the response of gastrointestinal stromal tumor to targeted therapy: a patient-based multi-parameter study. *BMC Cancer*. 2018; 18(1):811. (IF:3.150)
12. **Tang L#**, Sui Y#, Zhong Z, Damen FC, Li J, Shen L, Sun Y, Zhou XJ. Non-Gaussian diffusion imaging with a fractional order calculus model to predict response of gastrointestinal stromal tumor to second-line sunitinib therapy. *Magn Reson Med*. 2018; 79(3): 1399-1406. (IF:3.635)
13. **Tang L ***, Sun YS, Li ZY, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the depiction of gastric cancer: initial experience. *Abdominal Imaging*. 2016;41(1):1-8. (IF:2.429)
14. **Tang L**, Li ZY, Li ZW, et al. Evaluating the response of gastric carcinomas to neoadjuvant chemotherapy using iodine concentration on spectral CT: a comparison with pathological regression. *Clin Radiol*. 2015;70(11):1198-204. (IF:2.118) (写入 2020 版 CSCO 中国胃癌诊疗指南)
15. **Tang L**, Zhang XP, Sun YS, Li YL, Li XT, Cui Y, Gao SY. Spectral CT in the demonstration of the gastrocolic ligament: a comparison study. *Surg Radiol Anat* 2013;35(6):539-45. (IF:1.092)
16. Li ZY#, **Tang L#**, Li SX, Shan F, Bu ZD, Ji JF. Imatinib mesylate in clinically suspected gastric stromal tumors. *Chin J Cancer Res*. 2013, 25(5): 600-2. (IF:4.135)
17. **Tang L**, Li G, Sun YS, Li J, Zhang XP. Synchrotron-radiation phase-contrast imaging of human stomach and gastric cancer: in vitro studies. *J Synchrotron Rad* 2012; 19(Pt3):319-322. (IF:2.251)
18. **Tang L**, Zhang XP, Sun YS, Shen L, Li J, Qi LP, Cui Y. Gastrointestinal Stromal Tumors Treated with Imatinib Mesylate: Apparent Diffusion Coefficient in the Evaluation of Therapy Response in Patients. *Radiology* 2011; 258(3): 729-738. (IF:7.931) (写入 2020 版 CSCO 中国胃肠间质瘤诊疗指南)

项目组主要成员

序号	姓名	职称	所在院系	任务分工
1	唐磊	主任医师, 教授	北京大学肿瘤医院	实验设计及统筹实施
2	董彬	长聘副教授	北京大学国际数学 研究中心	深度学习模型构建
3	张小田	主任医师, 教授	北京大学肿瘤医院	免疫治疗实施及随访
4	李艳玲	副主任医师	北大肿瘤医院	图像评估及特征分析
5	董和鑫	博士	北京大学前沿交叉 学院	深度学习模型实施
6	李佳铮	博士	北京大学肿瘤医院	图像采集及数据维护
7	陈梓帆	硕士	北京大学前沿交叉 学院	深度学习模型实施
8	刘一婷	硕士	北京大学肿瘤医院	磁共振扩散模型构建及完善
9	何蒙	硕士	北京大学肿瘤医院	临床信息统计及随访
10	张越	硕士	北京大学前沿交叉 学院	深度学习模型实施

二、项目经费预算

序号	预算科目名称	金额(万元)	简单计算依据及说明
-	经费支出合计	40	-----
1	差旅费/会议费/国际合作与交流费	0	
2	劳务费	16.8	硕士研究生: 2000元/人月 x 2人 x 12个月 x 2年 = 9.6万元 博士研究生: 3000元/人月 x 1人 x 12个月 x 2年 = 7.2万元
3	专家咨询费	0	
4	材料费	8.68	磁共振扩散成像及影像组学参数与免疫微环境相关性研究所需耗材及试剂。
5	测试化验加工费	5.2	UIC磁共振中心工作站进行FROC模型及CTRW模型的构建及改进, 机时费500元/小时x100小时=5万元; 初期调试费用0.2万元。
6	燃料动力费	0	
7	出版/文献/信息传播/知识产权事务费	0	
8	科研绩效	8	项目组成员绩效
9	其他支出	1.32	税费

(注: 项目经费参照学校相关财务经费制度进行管理。其中: (一) 科研绩效: 指直接支付给项目组成员中有工资性收入人员的支出, 原则上不得超过项目经费总额的 20%; (二) 其他支出: 是指项目实施过程中除上述支出费用以外的其他支出, 应单独列示。)

三、研究内容

(研究内容和研究目标参考申请书撰写)

研究内容

(1) 成像技术优化: 优化胃癌多高 b 值 DWI 成像参数, 探索通过 Ishim、WIP 等技术减轻 DWI 图像伪影和变形、提高胃癌高 b 值 DWI 图像信噪比。

(2) 磁共振扩散成像模型构建及参数提取:

1) 利用多高 b 值 DWI 图像构建反映胃癌组织内水分子扩散空间特征的 FROC 模型, 提取能够有效反映胃癌生物学行为特征及免疫治疗疗效的量化参数(D 值、 β 值、 μ 值) 并生成特征图像(D-map、 β -map、 μ -map);

2) 利用多高 b 值 DWI 图像构建反映胃癌组织水分子扩散时间异质性的 CTRW 模型, 提取 α 值, 生成 α -map。

(3) 多模型图像关键特征的提取

1) 在 T1WI、T2WI、DWI 各序列图像及 D-map、 β -map、 μ -map、 α -map 各扩散参数图像, 分别针对胃癌原发及转移病灶提取形状、强度、纹理和小波变换四类特征。提取形状特征包括形态、分叶、边缘锐利度等; 提取强度特征可反映病灶的信号均匀度等特性; 通过纹理和小波变换提取的特征属于高维复杂特征, 可获得人类主观判断无法识别、提取或客观表述的信息。

2) 利用深度机器学习中的卷积神经网络进行高维非线性特征提取, 通过监督学习的方式针对具体目标得到自适应特征。

(4) 构建影像组学免疫微环境评分系统, 判断免疫药物治疗早期胃癌及转移灶内部、瘤周微环境及免疫器官内免疫细胞浸润的变化情况。

(5) 免疫治疗疗效预测及耐药转折点的早期检出

1) 探索 DWI 时间-空间异质性指标在胃癌免疫治疗过程中的变化规律, 比较不同疗效的胃癌各量化指标变化趋势的差异性;

2) 以预后相关指标为评效标准, 筛选预测及早期评价胃癌免疫治疗疗效的敏感指标。

(6) 融合多模态图像特征及临床信息的胃癌免疫治疗疗效预测模型的建立

1) 通过机器学习算法全方位筛查海量特征信息, 包括多模型图像特征、临床相关指标及基因信息三大部分;

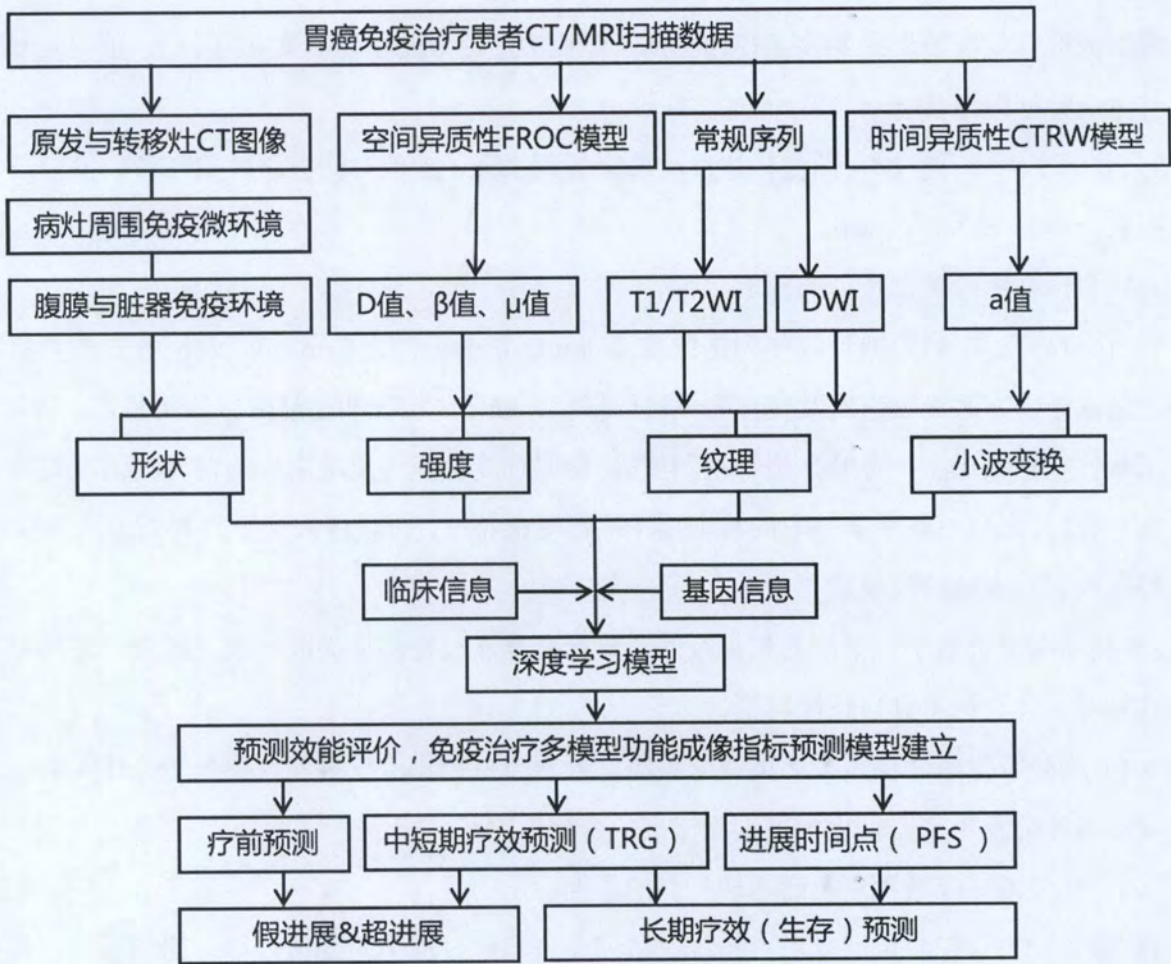
2) 采用支持向量机(SVM)、随机森林、AdaBoost 三种算法建立分析模型, 构建疗效预

测、早期评价、预后评估及耐药转折点监测的多个模型并建立映射分析模型；

3) 构建免疫治疗长期预后评估模型，如 PFS、OS 等预测，回应患者治疗预期，并为治疗方案选择提供参考依据。

(7) 探索磁共振扩散成像各指标及影像组学各参数与免疫微环境的相关性，对各指标的变化情况做出组织学机制解释。

四、技术路线及实施方案



实施方案

1. 研究对象

前瞻性入组胃癌免疫治疗CT联合MRI连续观测患者。检查前全部患者均需签署知情同意书。设立严格入排标准（病理确诊的胃癌患者，影像学显示癌肿胃壁厚度>1cm，无CT及磁共振检查禁忌症，入组后须进行规范剂量与疗程的免疫治疗，复诊依从性好）。

研究方案已获伦理委员会批准。

样本量估算：根据前期研究结果，预期非高斯模型参数的ROC曲线下面积在0.85左右，ROC曲线下面积不小于0.75认为有临床应用价值，纳入病例中免疫治疗敏感者：不敏感者=2：1，取 $\alpha=0.05$ ， $\text{power}=0.8$ ，双侧检验，计划纳入患者90例（敏感者60例，不敏感者30例）。

2. 临床检查及研究方案

(1) 预设 MRI 连续复查时间间隔为免疫治疗前，疗后各周期及术前（新辅助免疫治疗患者）。设计个体化的影像学复查路径及组合，根据监测结果动态调整复诊检查方案。

(2) 规范化前处置：检查前 12 小时内禁食，检查前 2 小时内禁水。若无禁忌证（青光眼，前列腺肥大，重度哮喘，严重心脏疾患），检查前 10-15 分钟肌注 654-2 20mg。有禁忌证者采用胰高血糖素 Glucogan 替代。等待过程中，向患者介绍检查相关注意事项，训练患者屏气（屏气序列）及平静均匀呼吸（呼吸触发序列）。患者出现口干、面色潮红等表现，确定低张起效后，嘱患者尽量多的饮水充盈胃腔，用吸管饮水以尽量减少进入胃腔内的气体；受体质差异及病情影响，患者饮水量差异较大，不做过多要求，一般在 500-1000ml 之间即可。饮水量较少者，扫描时可视具体情况调整；若 DWI 上因气液平所致变形及伪影遮盖病变，可通过侧卧位改变气液平位置消除。记录患者饮水量，后续复查时间点保持同等饮水量，以尽量保证胃腔充盈程度的前后一致。

(3) MRI 检查方案：

1.5T 超导型 MR 扫描机，多通道体部相控阵线圈结合并行采集技术。扫描序列包括轴位常规屏气扰相梯度回波 T1WI 序列，轴、冠、矢三平面呼吸触发 FSE T2WI 序列（运动伪影明显者补充单次激发 FSE T2WI 序列，分次屏气扫描，长 $\text{TR}=3500\text{ms}$ ），多 b 值 DWI 序列和多期动态增强序列。

DWI 成像采用呼吸触发单次激发 EPI，预设 Ishim 技术减轻图像变形（图 1）。该序列在初始校准早期利用双回波 FLASH 序列采集得到针对每一层的 2D 磁场图，利用这些磁场图计算出针对每一层的激发采集中心频率和线性匀场强度，在图像信号采集期间，激发采集频率和线性匀场随着采集层数的不同进行动态更新。相比于传统频率调整和 3D 匀场在采集所有层面的数据之前一次进行，Ishim 这种采集每一层之前均进行频率调整和匀场的方式具有较明显优势。该序列同时采用高效的数据间隔采集模式（EIS）使得在采集腹部相同的数据量时需要的时间仅为常规 SS-EPI DWI 序列的一半，自由呼吸下的预采集矫正技术（PACE）联合应用连续脂肪抑制技术（CSM）使得该序列的腹

部脂肪抑制效果更佳。同时探索基于 Blade 螺旋 k 空间充填技术的 WIP 序列（图 2）在 DWI 应用的可行性，以期进一步降低图像伪影变形，提高信噪比。

DWI 成像采用多 b 值拟合（初步拟定选取 0 s/mm^2 , 50 s/mm^2 , 100 s/mm^2 , 200 s/mm^2 , 300 s/mm^2 , 500 s/mm^2 , 800 s/mm^2 , 1000 s/mm^2 , 1200 s/mm^2 , 1500 s/mm^2 , 1800 s/mm^2 , 2000 s/mm^2 ）。层厚 5mm，层间距 1mm，扫描范围覆盖全胃。

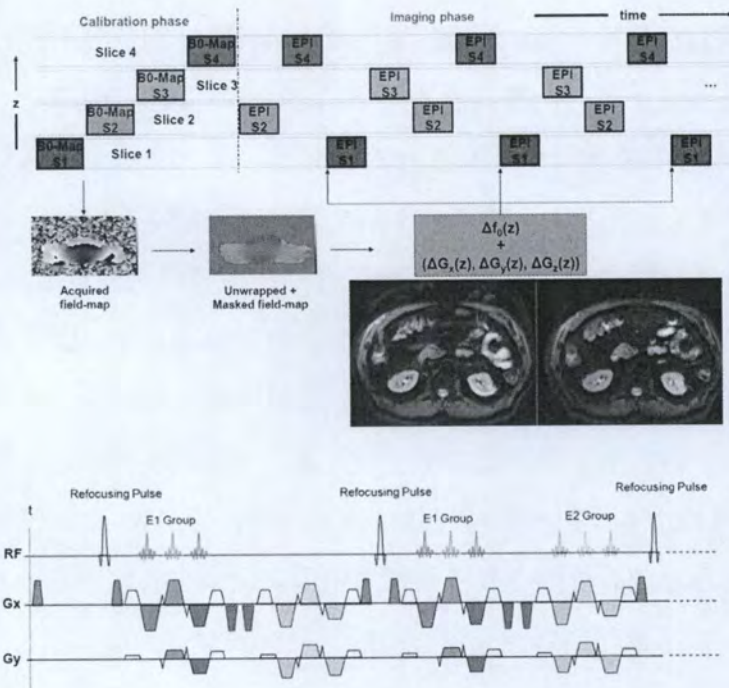


图 1. Ishim 技术原理图。每一次单次激发伴随一次匀场，保证功能成像的稳定性，消除涡流造成的图像变形。右下方腹部 DWI 图像可见采取 Ishim 技术（右图）后图像较前有了较明显的质量提升。

(4) CT 检查方案：常规仰卧位扫描，采用多排螺旋 CT(GE Discovery CT 750HD)，扫描范围自膈顶至髂嵴水平或包括全胃。技师二级质控：通过定位像观察胃腔充盈情况，充盈不足患者补充产气粉 3-6g。扫描参数：管电压 120kV，管电流采用自动毫安技术，探测器准直 $64 \times 0.625 \text{ mm}$ ，螺距 0.984:1，扫描层厚 5mm，重建层厚 0.625mm。经肘正中静脉注射非离子型碘对比剂，根据患者体重调整注射量（ 1.5 ml/kg ），造影剂浓度 300 mgI/ml ，注射速率 3.5 ml/s ，于注射后 40s 及 70s 分别启动动脉期及静脉期扫描。

(5) DWI FROC 空间异质性模型建立及各参数代表意义

FROC 模型方程：
$$S/S_0 = \exp[-D\mu^{2(\beta-1)}(G_z\delta)^{2\beta}(\Delta - \frac{2\beta-1}{2\beta+1}\delta)]$$
（公式 1），该模型由伊利诺伊州立大学的周晓洪教授与 Magin 教授建立^[1]，该模型提供参数多、机制解释详细，密切联系组织微观结构与微观环境，较之前模型更全面的阐述了扩散过程，并拆解出两个影响扩散的具体参数（组织均匀度 β 和扩散距离 μ ），已通过了体外水模实验的验证并

在临床得到初步研究。该模型通过求解分数微分形式的扩散方程获得。其中 γ 为旋磁比, G_z 为扩散梯度强度, δ 为扩散梯度脉冲宽度, Δ 为扩散时间, 以上为成像序列相关的参数。待求参数中 D 为本征扩散系数, β 与组织均匀程度有关, 取值范围为 0-1, β 值越小表示组织越不均质。 μ 单位为微米, 与水分子扩散间距有关。求解此模型需采集包含高低 b 值 (50 - 3000 s/mm²) 多个 b 值图像 (≥ 5 个)。并通过非线性拟合得到各参数值。目前该模型已初步应用于脑肿瘤及前列腺癌的检出, 取得了较好的结果 (请见研究基础部分)。

(6) DWI CTRW 时间异质性模型建立及各参数代表意义

FROC 模型主要考虑了扩散过程的空间均匀度, 而 CTRW 在 FROC 模型的基础上将扩散过程中的非均匀性推广到了时间分布。CTRW 模型的简化方程为: $S/S_0 = E_\alpha[-(bD_m)^\beta]$ (公式 2), 其中 α 值是对时间异质性的表征, E_α 代表 Mittag-Leffler 函数。

本项目在胃癌评效应用过程中, 将利用周晓洪教授提供的图像分析软件包, 参考建立上述时间-空间异质性模型的基本思想, 对各模型参数进行计算与分析。所用科学计算平台为 MATLAB (Mathworks, MA)。

(7) 感兴趣区 (ROI) 选取方法: 在轴位 DWI 上以肿瘤边缘划线和高信号区小圆形 ROI 为感兴趣区选择方法, 分别得到反映肿瘤整体和活性最明显区域癌肿特征的各种模型参数值。测量时需注意避开图像伪影或变形干扰明显的区域。以病变最大径线所在平面为中心, 测量相邻的连续三个层面, 取平均作为病变的对应参数值。在影像学图像 (包括 CT 及 MRI 形态和功能图像) 信息挖掘方面, 纳入近期研究报道的免疫微环境的概念, (图 3、4)。

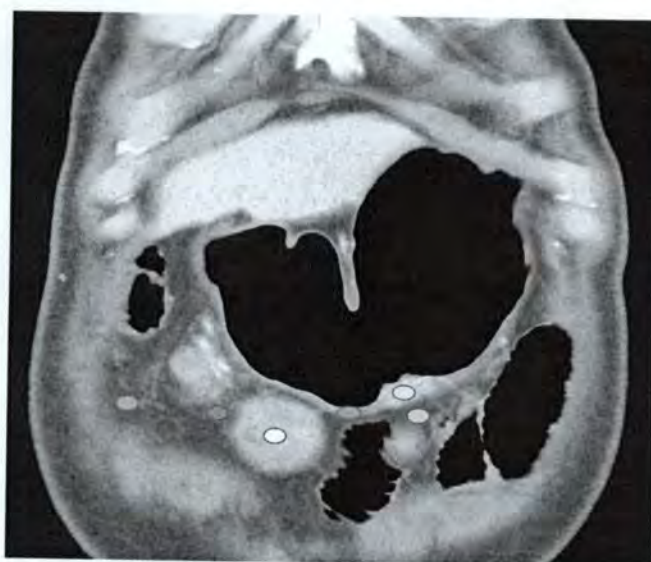


图 3：胃癌多区域特征勾画提取。青色区：胃癌原发灶特征；绿色区：瘤周正常胃壁微环境特征；橙色区：胃周脂肪间隙微环境；黄色区：转移淋巴结特征；红色区：淋巴结周围微环境；紫色区：腹膜微环境。

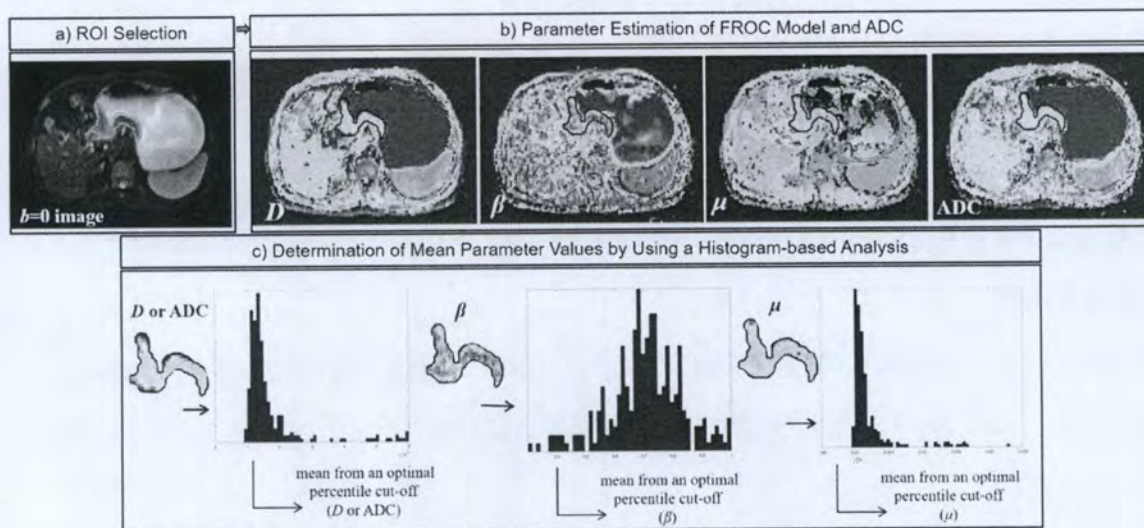


图 4：胃癌磁共振功能成像参数的提取及相关表征值热图分析。

(8) 胃癌免疫治疗方案：由参与本项目的消化内科医师专人负责入组患者的临床入组把控、交代病情、临床信息随访及监督给药。研究将纳入接受单药免疫治疗的胃癌患者，例如：PD-L1 高表达，dMMR/MSI-H、EBV 感染阳性等。患者在接受免疫治疗前需排除免疫治疗禁忌，如：对抗体类药物过敏、重要脏器功能不全、浆膜腔积液等情况，并在患者及家属充分知情的条件下用药。PD-1 或 PD-L1 单抗将按照标准剂量进行配置，以帕博丽珠单抗为例，将 200mg 帕博丽珠单抗溶解在 100 毫升生理盐水中，输注时间不小于 30 分钟，每 3 周使用一次。用药期间需要密切监测患者生命体征及相关输液反应。每 14 天或 21 天为 1 个治疗周期。疾病控制（CR+PR+SD）且不良反应可以耐受的患者，持续用药。

(9) 免疫治疗过程中 DWI 相关量化表征值的变化率计算：

$$\% \Delta CP_{\text{week-n}} = (CP_{\text{week-n}} - CP_{\text{bl}}) / CP_{\text{bl}} \times 100\% \quad (\text{公式 3})$$

(CP=Correlated Parameters, week-n=疗后第 n 周的参数值, bl=疗前参数值)。

(10) 代表疗效的短中期疗效指标（新辅助治疗病例，术后病理 TRG 分级）与长期预后指标（无进展生存期 PFS, 3 年及 5 年生存率 OS）联合，筛选预测胃癌新辅助或姑息免疫治疗疗效的敏感指标，确定评效标准和敏感时间窗。

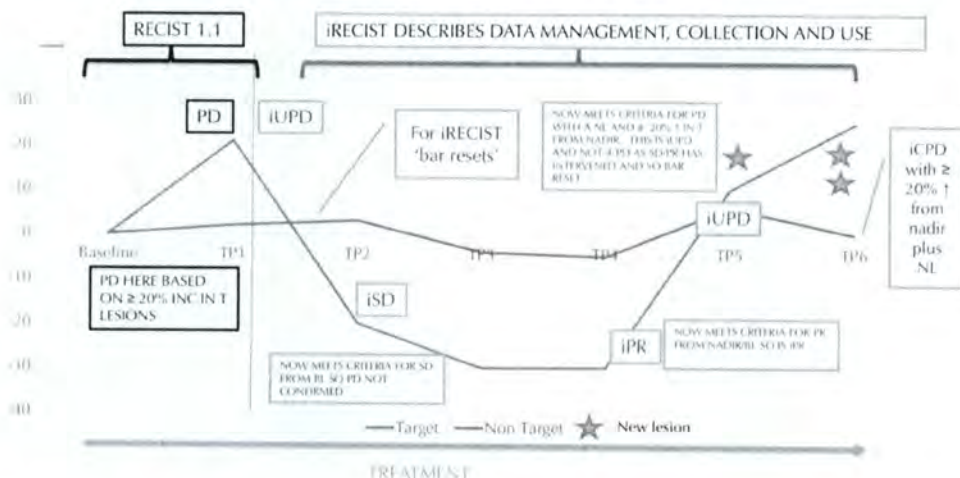
无进展生存期的确定：胃癌免疫治疗患者每三个月复查 CT 或 MRI，由消化科及医

学影像科医生联合监督提醒患者随访时间。以实性病变增大或出现新发灶或其它部位出现新发转移灶作为进展标志，计算距离手术的时间作为患者的无进展生存期（Progression-free survival, PFS），以月为单位。

(11) 假进展与超进展的确认标准：

假进展确认标准参照 iRECIST^[2]：

- ① 初次进展判断为“未确认的疾病进展”（iUPD）；
- ② 如果 iUPD 判定的 4-8 周后靶病灶长径和 SOD 增加超过 5mm，或新发靶病灶测量 SOD 总和增加 $\geq 5\text{mm}$ ，或继续出现新发病灶，则可判定为“确认的疾病进展”（iCPD）；
- ③ 若增长未达到上述标准则延续 iUPD，若体积缩小则可重置为疾病稳定（iSD）、部分缓解（iPR）甚至完全缓解（iCR）；
- ④ 满足 iUPD 后出现 iCR 或 iPR，则可判定为假进展。



超进展确认标准：

- ① 满足 RECIST 1.1^[3]定义的疾病进展（PD）：

以整个实验研究过程中所有测量的靶病灶直径之和的最小值为参照，直径和相对增加至少 20%（如果基线测量值最小就以基线值为参照）；除此之外，必须满足直径和的绝对值增加至少 5 mm（出现一个或多个新病灶也视为疾病进展）。

- ② $TGR_{\text{治疗后}}/TGR_{\text{治疗前}} \geq 2$ ：

TGR（tumor growth rate，肿瘤生长速率）的计算：

根据 RECIST 1.1^[3]，靶病灶的最大直径之和定义为肿瘤大小（D）。t 为肿瘤评估时的时间，以月为单位。假设肿瘤生长遵循指数规律，t 时的肿瘤体积（ V_t ）为 $V_t = V_0 \exp(TG, t)$ ，其中 V_0 是基线水平的体积，TG 是生长率。用 $V = 4\pi R^3/3$ 近似计算肿瘤体积

(V)，其中 R 为球体的半径。 $TG = 3 \log(D_t/D_0) / t$ 。TGR 表示为 1 个月内肿瘤体积的增加百分比： $TGR = 100 [\exp(TG) - 1]$ ，其中 $\exp(TG)$ 代表 TG 的指数。

连续监测过程中，如发现明确耐药进展迹象，则到达观察终点；回顾分析之前几次的检查，判断各功能影像学指标能否预判耐药进展时间点。

参考文献：

- [1] Xiaohong Joe Zhou, Qing Gao, Osama Abdullah, Richard L Magin. Studies of anomalous diffusion in the human brain using fractional order calculus. Magnetic resonance in medicine, 2010, 63(3), pp. 562-569.
- [2] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, Lin NU, Litière S, Dancey J, Chen A, Hodi FS, Therasse P, Hoekstra OS, Shankar LK, Wolchok JD, Ballinger M, Caramella C, de Vries EGE; RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol. 2017 Mar;18(3): e143-e152.
- [3] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45: 228-47.

3. 胃癌病灶半自动分割研究

(1) 半自动分割模型

不同于以往的全自动病灶分割模型，半自动分割模型允许医生对病灶的某一切片进行人工标注，而后根据该 2D 人工标注产生 3D 胃癌病灶分割结果，以充分利用相邻切片间的空间上下文信息以及医生的专业知识。

如图 1 所示，我们的模型主要分为两个阶段，第一个阶段以医生所标注的切片图像和标注结果以及需要预测的切片图像作为输入，通过一个共享参数的编码器进行深度特征提取，而后通过关系挖掘模块挖掘两个切片间的信息关联，关联特征经过边缘解码器以及区域解码器分别产生对病灶边缘和区域的预测，而后结合这两个预测产生整体的病灶预测。第一个阶段的预测结果以及原始切片图像将结合在一起作为第二个阶段的输入，由第二阶段的编码器提取深度特征，再分别由第二阶段的边缘解码器和区域解码器产生更加精细的边缘和区域分割结果，最后综合这两个结果形成该切片的整体预测结果。将所有切片的预测结果堆叠起来即形成 3D 预测结果，取最大连通域即得到 3D 病灶分割结果。

模型的损失计算拟设置两个阶段，第一个阶段采用 Dice 损失，第二个阶段重点在

于提升第一阶段的困难预测部分的效果，因此我们准备选取具有最大梯度的前百分之三十的位置进行反向传播。

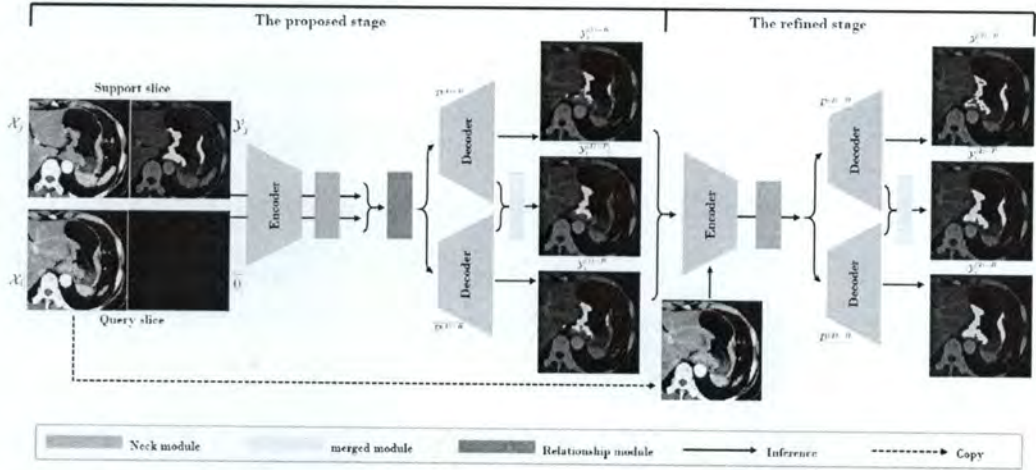


图 5: 胃癌病灶半自动分割模型架构图

(2) 模型性能验证

模型的初步结果计划在由两位放射科医生标注的 CT 扫描数据上进行验证。我们前期进行了 59 例预实验以明确实验设计的可行性。初步结果表明所构建的模型可以达到和人工标注媲美的效果。据统计，每一例 CT 人工标注需要大约 7 分钟，而该模型在医生标注一个切片的基础上（大约仅需 40s），在 GPU（1080Ti）上的预测时间不到 1s，在低频 CPU（i5-7200U）也只需 70s 左右，能够达到不损失标注精度的前提下提高病灶勾画效率，且提高不同医师间勾画的一致性。

表 1. 胃癌病灶半自动分割模型定量结果分析

		Dice	IoU	HD	Kappa	Time
Manual annotation	Dr.A vs. Dr.B	0.7971	0.6681	30.37	0.7966	
The proposed stage	vs. Dr.A	0.7584	0.6221	39.16	0.7577	-
	vs. Dr.B	0.7582	0.6217	40.47	0.7576	-
+ The refined stage	vs. Dr.A	0.7778	0.6478	41.61	0.7772	0.6443
	vs. Dr.B	0.7747	0.6437	48.53	0.7741	0.5765
+ 3D connected domain	vs. Dr.A	0.7805	0.6518	29.67	0.7799	0.9694
	vs. Dr.B	0.7772	0.6474	31.69	0.7766	0.8818

4. 影像组学图像特征提取、分析及疗效评估模型建立

(1) 视觉经验特征的提取

(3) 模型性能验证和系统评估

以治疗中期 TRG 分级及生存分析相关结果为金标准, 获得胃癌免疫治疗疗效预测及早期评效系统的敏感性、特异性及阳性预测值、阴性预测值, 绘制 ROC 曲线评价诊断效能。如模型结果不满意, 则重新进入特征提取和融合, 改进算法训练, 直至预测准确率达 80%以上。对建立的稳定模型进行多中心前瞻性研究, 评价临床应用的可行性。

5. 统计学分析

- 1) 所有 MRI 图像均由医学影像科医师盲法独立进行测量和评价。由两名医师分别独立评价以判断参数的可重复性。研究过程中定期核查数据, 缺失数据及时补充, 保证数据的完整性。
- 2) 采用 SPSS 16.0 和 SAS 9.1 软件对数据进行统计分析。所有的统计检验均采用双侧检验, P 值小于 0.05 认为所检验的差别有统计学意义(特别说明的除外)。
- 3) 对计量资料首先进行正态分布检验, 符合正态分布者组间比较采用 t 检验, 非正态分布者采用 Wilcoxon 秩和检验;对计数资料采用卡方检验或 Fisher 精确概率法分析。对治疗前后各模型参数值的变化采用线性混合模型进行重复测量资料分析。
- 4) 根据短中期评效结果, 绘制疗后早期点 DWI 各模型参数值变化率预测胃癌免疫治疗疗效的 ROC 曲线, 计算 AUC、灵敏度、特异度、准确率及 95%CI;评估各参数作为胃癌免疫治疗效预测指标的诊断价值;比较不同模型下各参数诊断能力的差别, 筛选出敏感定量评价参数并确定阈值。
- 5) 评价时间-空间异质性功能影像指标对胃癌免疫治疗过程中耐药进展的早期预测效能, 采用 logistic 回归分析、主成分分析和贝叶斯判别筛选有效的影像评效指标。将全部样本按 2:1 分成建模样本和验证样本, 采用训练样本建立疗效预测方程并评估模型回代效力, 验证样本验证模型的有效性。
- 6) 根据长期评效结果, 采用Kaplan-Meier 生存分析和 log-rank 检验, 比较不同疗效预测组间无进展生存期(PFS)的差异。采用寿命表法比较不同疗效预测组间 3 年和 5 年生存率。创制影像-疗效-PFS 预测表。

五、预期成果和考核目标

(预期成果和考核目标参考申请书撰写)

1. 成果预测: 构建以磁共振时间-空间扩散参数功能成像为核心的 CT-MRI 联合预测胃癌免疫治疗疗效的相关模型, 包括免疫微环境预测模型, 以及假进展、超进展诊断

模型、耐药进展时间点预测模型、长期预后生存模型等；阐明胃癌免疫治疗后空间异质性 FROC 模型及时间异质性 CTRW 模型各参数值(D 、 β 、 μ 、 α)变化的病理组织学和免疫微环境基础。

2. 发表论文：计划发表论文 4-6 篇，其中 SCI 收录期刊发表 2-3 篇，国内核心期刊发表论文 2-3 篇；国内外权威学术会议交流论文 4-6 篇。

3. 提供一套基于深度神经网络设计准则和数据驱动的图像处理模型和算法的软件程序包。

4. 针对临床应用场景落地，开发一套具有自主知识产权，用于影像数据分析、医疗数据可视化和高精度的，面向胃癌免疫微环境评估及免疫治疗疗效预测等相关临床问题的智能化软件。

5. 临床应用：相关成果应用于临床，作为确定及调整胃癌免疫治疗方案的参考依据。

6. 成果推广：研究成果借助论文、会议、学习班等形式介绍推广，联合多家医院进行多中心评价，以取得更为翔实的循证医学证据。

7. 图像半自动分割、扩散时间-空间异质性模型等相关模型申请专利 2 项，软件著作权 2 项。

8. 研究生培养：依托本项目培养硕士研究生 4 名，博士研究生 2 名。

六、项目负责人承诺

本人承诺，我接受北大百度基金资助项目的资助，将按照申请书、批准意见、任务书负责实施本项目，严格遵守资助项目管理、财务等各项规定，切实保证研究工作时间，认真开展研究工作，按时报送有关材料，及时报告重大情况变动，对资助项目发表的论著和取得的科研成果按如下格式进行标注。

（中文：“北大百度基金资助项目 2020BD027 （项目编号）”

英文：“Project 2020BD027 supported by PKU-Baidu Fund” ）

项目负责人（签字）： 

2021年6月1日

七、项目承担单位意见

已对申请人的资格和申请内容进行了审核。

我单位同意承担上述北大百度基金资助项目。我单位保证对研究计划实施所需要的人力、物力和工作时间等条件给予保障，严格遵守学校的有关规定，督促课题负责人和课题组主要研究人员按照规定及时报送相关材料。

负责人（签字）： 

单位（盖章）：

2021年6月3日

八、科学研究部意见

建议年度拨款计划：

年度	总额	第一年	第二年
金额	40	20	20

负责人（签字）： 

2021年6月9日

申报编号	资助编号	申报方向
Z18J0004	Z180001	JZ102

北京市自然科学基金任务书 (重点研究专题)

项目名称: 图像处理中的数据驱动建模和在胃癌新辅助化疗疗效预测中的应用

项目负责人: 董彬

办公电话: [REDACTED]

手机: [REDACTED]

电子邮箱: [REDACTED]

依托单位: 北京大学

邮政编码: 100871

通信地址: 北京市海淀区颐和园路 5 号

联系电话: [REDACTED]

填写日期: 2019-01-11

北京市自然科学基金委员会办公室制
二〇一八年

填表说明

一、填报任务书前，请登陆北京市自然科学基金网站（<http://kw.beijing.gov.cn/jjb/>），查阅市自然科学基金的有关管理规定。认真填写任务书各项内容，要求科学严谨、实事求是、表达明确。外来语应用中文和英文同时表达，第一次出现的缩写词，须注出全称。

二、任务书为 A4 纸，任务书正文要求宋体 5 号字，双面打印，于左侧装订成册，一式四份（均为原件），报送北京市自然科学基金委员会办公室。

三、填表说明：

1、简表和研究团队主要成员概况依据申请书，不允许修改。

2、任务书正文：

任务书正文依据申请书，并应按照评审专家组具体意见，进行修改。

3、项目经费使用计划：

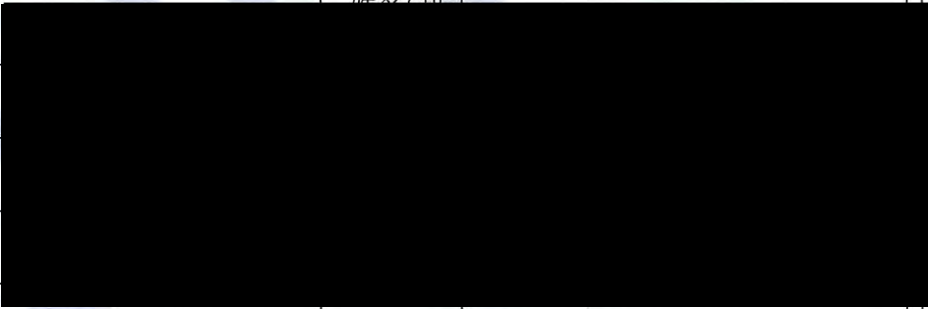
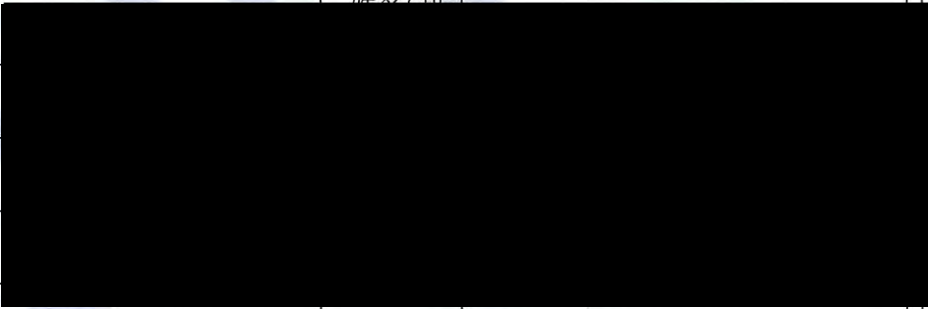
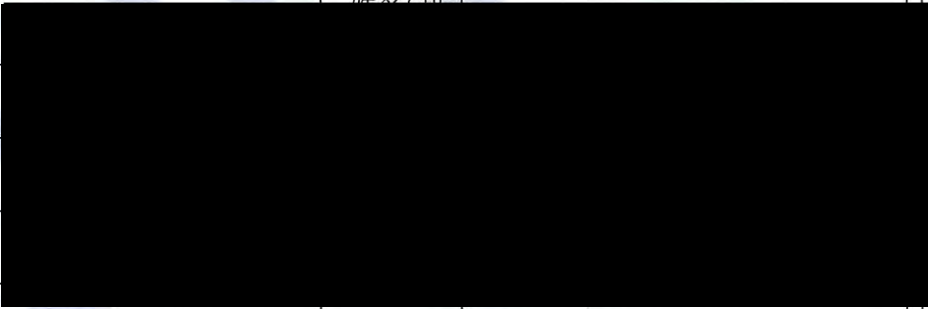
1) 依据《北京市自然科学基金资助项目经费管理办法》（京财科文〔2017〕1842 号）列支；

2) 金额用阿拉伯数字表示，以万元为单位，小数点后取两位；

3) 支出内容与计算依据必须填写。

一、简表

负责人基本信息	姓名（中文）			
性别				
出生日期				
办公电话				
专业技术职务（职称）				
最高学位授予单位	加州大学洛杉矶分校			
研究领域	医学图像处理			
依托单位	单位名称			
隶属关系				
通信地址				
联系人				
传真				
项目基本信息	项目名称（中文）	图像处理中的数据驱动建模和在胃癌新辅助化疗疗效预测中的应用		
	项目名称（英文）	Data-driven modeling in image processing and analysis, and its application in prediction of curative effect of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer		
	依托实验室	起止年月	2018.12 至 2022.12	
	研究性质	应用基础研究	申请金额	200 万元

研究内容	摘要 (限 500 字) 本项目旨在结合传统的数学模型，例如变分正则化模型、迭代求解模型和基于偏微分方程(PDE)的模型，将数学建模与深度学习建模相结合，设计数据驱动的数学建模，在保证模型实际效果的同时增强模型的可解释性。随着临床诊断数据的积累，使得我们能借助深度学习建模从大量观测数据中挖掘有效信息实现高质量影像重建，从而为医疗临床诊断提供可靠的信息和指导意见。为了验证所提模型的有效性，我们将新的基于深度神经网络的模型用于胃癌辅助化疗疗效预测的研究。探索和筛选能够在疗前准确判断胃癌分期以及预测胃癌治疗疗效的图像纹理参数，利用影像组学新技术构建个体化影像学分期和评效模型，辅助指导治疗、预测胃癌新辅助治疗的疗效，为胃癌个体化诊疗的实现提供潜在手段。综上，本项目将开展对于图像科学中的基础模型的研究，充分利用医疗诊断数据集，设计具有可解释性和高效率的任务驱动的端到端模型和数据驱动的影像处理神经网络模型。提高医学影像成像质量，实现精准诊断、治疗与干预，因此本项目的研究具有重要理论与临床应用价值。																																																						
课题基本信息	<table border="1"> <tr> <th colspan="4">课题 1</th> </tr> <tr> <td>课题名称 (中文)</td> <td colspan="3">数学和深度学习融合的图像建模方法的研究</td> </tr> <tr> <td>专题名称 (英文)</td> <td colspan="3">Merging mathematical modeling and deep learning modeling for image processing and analysis</td> </tr> <tr> <td>主持单位</td> <td colspan="3">北京大学</td> </tr> <tr> <td>依托实验室</td> <td></td> <td>起止年月</td> <td>2018.10 至 2022.10</td> </tr> <tr> <td>研究性质</td> <td>应用基础研究</td> <td>申请金额</td> <td>100 万元</td> </tr> <tr> <td>姓名 (中文)</td> <td colspan="3" rowspan="4"></td> </tr> <tr> <td>性别</td> </tr> <tr> <td>出生日期</td> </tr> <tr> <td>办公电话</td> </tr> <tr> <td>专业技术职务 (职称)</td> <td>研究员</td> <td>最高学位</td> <td>博士</td> </tr> <tr> <td>申报学科 (名称):</td> <td>计算数学与科学与工程计算</td> <td>申报学科 (代码):</td> <td>A0117</td> </tr> <tr> <td>最高学位授予单位</td> <td colspan="3">加州大学洛杉矶分校</td> </tr> <tr> <td>研究领域</td> <td colspan="3">图像处理</td> </tr> <tr> <th colspan="4">课题 2</th> </tr> </table>				课题 1				课题名称 (中文)	数学和深度学习融合的图像建模方法的研究			专题名称 (英文)	Merging mathematical modeling and deep learning modeling for image processing and analysis			主持单位	北京大学			依托实验室		起止年月	2018.10 至 2022.10	研究性质	应用基础研究	申请金额	100 万元	姓名 (中文)				性别	出生日期	办公电话	专业技术职务 (职称)	研究员	最高学位	博士	申报学科 (名称):	计算数学与科学与工程计算	申报学科 (代码):	A0117	最高学位授予单位	加州大学洛杉矶分校			研究领域	图像处理			课题 2			
课题 1																																																							
课题名称 (中文)	数学和深度学习融合的图像建模方法的研究																																																						
专题名称 (英文)	Merging mathematical modeling and deep learning modeling for image processing and analysis																																																						
主持单位	北京大学																																																						
依托实验室		起止年月	2018.10 至 2022.10																																																				
研究性质	应用基础研究	申请金额	100 万元																																																				
姓名 (中文)																																																							
性别																																																							
出生日期																																																							
办公电话																																																							
专业技术职务 (职称)	研究员	最高学位	博士																																																				
申报学科 (名称):	计算数学与科学与工程计算	申报学科 (代码):	A0117																																																				
最高学位授予单位	加州大学洛杉矶分校																																																						
研究领域	图像处理																																																						
课题 2																																																							

课 题 名 称 (中文)	基于图像纹理分析的磁共振时间-空间异质性扩散模型预测胃癌新辅助化疗疗效		
专题名称 (英文)	Prediction of Neoadjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer Using Time-Space Heterogeneous Diffusion Model of MRI Texture Analysis		
主持单位	北京市肿瘤防治研究所		
依托实验室		起止年月	2018.10 至 2022.10
研究性质	应用基础研究	申请金额	100 万元
姓名 (中文)			
性别			
出生日期			
办公电话			
专业技术职务 (职称)	主任医师	最高学位	博士
申报学科 (名称):	磁共振结构成像与疾病诊断	申报学科 (代码):	H1801
最高学位授予单位	北京大学肿瘤医院		
研究领域	肿瘤影像		

二、任务书正文

(一) 研究内容

- 1、项目总体研究目标
- 2、项目主要研究内容
- 3、拟解决的关键科学问题

1、项目总体研究目标

本项目旨在对深度学习方法与数学方法之间的关系进行深入分析,理解深度学习模型在处理数据时的原理。结合医疗临床数据处理需求,验证理论和模拟实验中所设计的深度学习模型在实际应用场景中的效果。预期达到以下研究目标:

(1) 分析控制理论与深度学习方法之间的联系:针对深度神经网络架构设计缺乏理论指导的问题,本项目将在经典的控制理论的研究基础上,将其与当前已有深度神经网络的架构设计相结合,给出具有一定理论基础的架构设计准则,从而便于在实际应用中指导构造高效的、泛化能力强的机器学习算法。

(2) 利用深层神经网络实现对高维数据的非线性稀疏表示:针对实际应用中采集到的大量高维数据,设计相应的非线性稀疏表示神经网络,充分发挥深层神经网络强大的数据表示和特征提取能力,为半监督学习和其他的分类或重建任务提供稀疏表示的数据,从而提高后续的数据处理任务的效率和精度。

(3) 利用神经网络学习微分方程:针对实际应用中采集的大量生物、医学实验数据,结合控制理论与神经网络架构间的关系,设计神经网络用于从数据中学习相应的控制其演化过程的微分方程,充分挖掘数据背后的复杂生物物理过程,给出相应的数学描述,为探索生命科学规律,临床辅助诊断提供可靠依据。

(4) 构造流形和图上的卷积神经网络并分析其性质:在二维流形,即曲面上定义平行移动、卷积等运算,构造非规则区域上的深层卷积神经网络。在高维流形上定义平行移动和卷积核定向,构造点云和图上的卷积神经网络。研究图卷积神经网络中的边界处理技术,并将相关研究用于处理实际应用中的网络分析、脑连接体等科学问题。

(5) 设计深层神经网络用于医学影像重建:针对医学影像的成像模态设计神经网络,融合基于模型的迭代重建方法和基于神经网络的复杂函数逼近技术,并在微分方程控制的神经网络架构设计准则指导下,设计具有模块可解释性、网络参数高效利用和专家先验知识嵌入等特点的深层卷积神经网络。在现有的大量真实医学影像数据集上测试和改进设计的神经网络,为临床诊断任务提供高精度、高效率 and 端到端的影像数据处理模型。

(6) 实现面向小样本医疗数据的弱监督学习方法:针对实际中由小样本医疗数据带来的困难,本课题将在传统机器学习方法的基础上,通过采用正则化、迁移学习、生成对抗网络、弱监督学习等技术,构造高效的、泛化能力强的机器学习算法,实现对小样本医疗数据的处理。

(7) 利用多模态数据融合互补图像信息提升深度学习方法的准确率:针对小样本弱标签医疗数据处理任务中面临的难点问题,本课题拟针对同一患者的多源多模态异构数据,构建新型深度学习模型,实现不同模态,乃至不同类型数据之间的信息互补,提高基于深度学习辅助诊断的准确率。

(8) 探索影像组学新技术,利用深度学习技术构建个体化影像学评效模型及分级评价体系,辅助胃癌新辅助化疗的早期疗效预测,并在传统影像学判断耐药转折点之前,找到功能影像学进展的证据,为临床治疗方案的及时调整提供有价值的信息。

(9) 通过动物实验研究,探索 DWI FROC 模型及 CTRW 模型组织结构异质性指标,挖掘早期反映胃癌化疗组织学变化的影像学标志物,揭示其组织学变化机制。

2、项目主要研究内容

本项目旨在融合控制理论、微分方程和深度学习技术,为图像重建、图像分析、图像识别等问题提供更加有效的解决方案。同时,针对医学临床应用的需求,利用合作单位所提供的医学临床数据测试所提出的设计神经网络模型在数据处理和分析中的效果,并依据测试的相关结果分析和反馈与相关理论的研究。项目主要分为基础方法学研究和在医学影像处理与分析中的应用。项目研究内容的框架图见图 1。

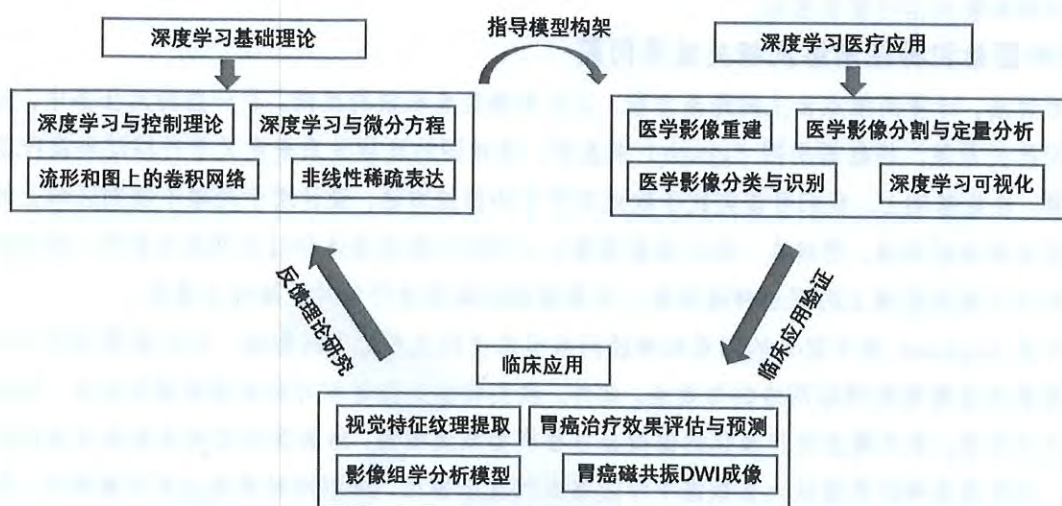


图1 项目研究内容框架结构图

2.1 课题1：数学和深度学习融合的图像建模方法的研究

2.1.1 控制理论与深度神经网络的融合

本项目旨在融合传统控制理论和深度神经网络，利用数值偏微分方程、最优控制理论指导设计部分网络构架，将传统算法中难以手动设计的组件替换为可训练单元，在达到较好精度的同时保证模型具有可解释性，也能更好的适用于小样本的机器学习任务以及弱监督学习任务。通过用微分方程对神经网络进行建模，神经网络的数学结构变得更加易于分析，可以给出神经网络不确定性的计算以及逼近与泛化的理论保障。

2.1.2 基于神经网络的数据非线性稀疏表达与恢复

对于给定的由某个分布生成的信号，我们利用神经网络给出它的非线性稀疏表示，从理论上分析并说明，经过合适的训练神经网络能作为非线性稀疏表达的有效工具。此外，我们将探究网络结构与信号恢复效果的关系，证明非线性稀疏表达的网络可以通过对损失函数做优化（例如：梯度下降法）得到信号的高精度恢复。

2.1.3 PDE 与深度神经网络

我们从基本模拟入手研究如何从数据中发现微分方程，实现加速模拟建模。分析训练好的深度学习模型做预测时的稳定性和模型的适定性。参考控制领域的研究方法，在训练模型时引入适当的正则化和稳定性约束，并结合微分方程数值求解的经典理论指导网络设计，保证模型的稳定性。

经典的基于数据发现微分方程的方法主要采用基于字典表示系数的稀疏回归，该方法需要构建包含足够多函数类的字典，因此其复杂度非常高。我们需要充分挖掘稀疏表达对于模型逼近的优势，在保证模型表达力的同时降低模型复杂度，并且利用稀疏性设计训练算法提高计算效率。

针对我们已有的光学衍射显微断层成像技术得到的细胞三维动态图像数据，利用基于深度神经网络的图像分割模型从光学衍射显微断层图像中分割出线粒体，整合得到细胞中线粒体的三维动态数据。基于这些动态数据，提取线粒体的特征，例如位置、大小、曲率、速度等，然后利用神经网络对线粒体的

行为进行建模,挖掘出线粒体的动力系统。通过分析不同状态下细胞的线粒体行为模式,为基于线粒体的癌症早期诊断和靶向治疗提供基础。

2.1.4 流形和图卷积神经网络及相关边界问题

设计高效算法,计算高维点云上的距离方程,以此来确定卷积核的定向。在一些特定任务中,比如脑功能区之间的关系等,将数据用图(graph)来表示,通过图的连接关系来定义平行移动和高维空间中的卷积运算。在此基础上,我们可以类比于欧式空间中的传统方法,设计用于处理不规则区域上的高维数据的深层卷积神经网络。通过在一些公共数据集上,例如大脑连接体和社交网络分析等,测试新设计的高维空间中不规则区域上的深层神经网络,并根据测试结果进行针对性地优化模型。

由于基于图 Laplace 算子设计的图卷积神经网络容易受到流形边界的影响,我们需要研究何种条件下流形数据能保证图卷积神经网络的有效性。此外,我们将在半监督学习和曲面配准任务中,利用问题本身的层次性结构,考虑建立逐步演化的偏微分方程模型或流模型。结合实际应用中微分方程的控制项的稀疏性,利用深层神经网络从大量数据中学习潜在的复杂模型,得到同时具有一定可解释性、较低复杂度和较好数据处理效果的模型。

2.1.5 基于深度神经网络的医学影像重建

结合传统的基于变分正则化和变换域内稀疏性表示的模型与算法,将其融入卷积神经网络架构设计,在带有标签的真实医疗图像(MRI 和 CT)数据集上对所构建模型进行训练,优化模型参数和调整网络架构。实现从扫描数据做高质量和高效率的医学图像重建。

考虑数据缺失或者低信噪比数据的重建问题,将这些更困难的非适定性反问题的求解与前期所研究的常规扫描参数设置所采用的图像重建神经网络技术进行融合,并结合传统的基于变分正则化和变换域内稀疏性表示的模型与算法相结合,使得图像重建网络模型架构适应于具体图像重建任务中的约束条件。在带有标注的医学图像数据集上对所构建的深度 CNN 模型进行训练,从而实现对医学临床应用中最基础的图像重建问题的技术拓展。

2.1.6 弱监督学习方法

小样本医疗数据共同点是图像或者信号维度很高,只有全局标签,局部异常或病理部分特征不明显难以标注或者可以标注但标注过于耗时造成局部标签缺乏。而传统的强监督机器学习方法要求对于每一个输入都有一个准确的真值与之对应,因此,为了避免人工标注的耗时和复杂性,人们渐渐转向弱监督方法,设计基于弱监督学习的分类算法,进行分析和判断。弱监督分类问题可以模拟成数据稀疏化降维问题,如何将高维时间序列或图像信号映射到低维空间,并且保留原有信号的特有的空间位置、强度等影响最终分类结果的特征,是能否成功分类的关键。本课题研究如何结合卷积神经网络、循环神经网络和传统稀疏表示方法如压缩感知方法,挖掘信号时间和空间维度上的显示特征,设计数据驱动的信号降维方法,从而对信号进行有效识别和判断。

2.1.7 基于多源异构医疗数据的深度学习模型

疾病诊断的医疗询证有多种,而影像相关的检查项目只占其中一部分。本项目在医学影像分析的基础之上,进一步研究如何将多模态多维度数据以及诊断临床指南中涉及的诊断依据融合在统一的深度神经网络模型进行联合分析,从而更加全面地实现疾病的辅助诊断,达到计算机智能技术在真正临床实践上的应用需求。

首先,依据疾病不同来源不同类型的数据类型、维度与特征(影像、生理指标、文本等),设计针对多源异构数据的数据接口,将不同类型的数据做归一化处理,将它们统一到深度学习模型可以用来计

算的数值结构。然后,在深度学习理论的基础上,针对不同诊断依据对数据降维、局部信息获取不同的要求,构建适用于多种诊断依据的网络结构,安排不同的数据以异步的形式输入到网络模型中,完成联合训练和分析。

2.2. 课题 2: 基于图像纹理分析的磁共振时间-空间异质性扩散模型预测胃癌新辅助化疗疗效

2.2.1 在体实验研究

在体实验研究将从以下五个方面开展:

(1) 成像技术优化: 优化胃癌多高 b 值 DWI 成像参数, 比较 Bipolar、Optimization Min TE 模式下 Ishim 序列在减轻 DWI 图像的伪影和变形、提高在高 b 值下肿瘤信号对比的价值。

(2) 磁共振扩散成像模型构建及参数提取: ①利用多高 b 值 DWI 图像构建反映胃癌组织扩散空间特征的 FROC 模型, 提取能够有效反映胃癌生物学行为特征及化疗疗效的量化参数(D 值、 β 值、 μ 值) 并生成特征图像(D-map、 β -map、 μ -map); ②利用多高 b 值 DWI 图像构建反映胃癌时间异质性的 CTRW 模型, 提取 α 值, 生成 α -map。

(3) 多模型图像关键特征的提取: ①在 T1WI、T2WI、DWI 各序列图像及 D-map、 β -map、 μ -map、 α -map 各扩散参数图像, 分别针对自动分割出的 胃癌病灶提取形状、强度、纹理和小波变换四类特征。提取形状特征包括形态、分叶、边缘锐利度等; 提取强度特征可反映病灶的信号均匀度等特性; 通过纹理和小波变换提取的特征属于高维复杂特征, 可获得人类主观判断无法识别、提取或客观表述的信息。②使用深层卷积神经网络进行高维非线性特征提取, 通过监督学习的方式针对具体目标得到自适应特征。

(4) 疗效预测及耐药转折点的早期检出: ①探索 DWI 时间-空间异质性指标在胃癌新辅助化疗过程中的变化规律, 比较不同疗效的胃癌各量化指标变化趋势的差异性; ②以预后相关指标为评效标准, 筛选预测及早期评价胃癌新辅助化疗疗效的敏感指标;

(5) 融合多模态图像特征及临床信息的胃癌疗效预测模型的建立: ①通过机器学习算法全方位筛查海量特征信息, 包括多模态图像特征、临床相关指标及基因信息三大部分; ②采用深层神经网络来构建疗效预测、早期评价、预后评估和耐药转折点检测等不同任务需求的模型。

2.2.2. 动物模型机制研究

动物模型机制将从以下四个方面开展:

(1) 建立 BALB/C 裸鼠胃癌皮下种植瘤模型, 利用 7T 动物专用磁共振建立完善的多高 b 值 DWI 成像扫描方案。

(2) 磁共振动态观察小鼠胃癌化疗后 DWI 功能参数(D 值、 β 值、 μ 值、 α 值) 疗后早期变化和动态变化趋势。

(3) 设置耐药胃癌模型为对照组, 观察肿瘤耐药进展的功能影像学参数特征及变化规律, 比较各参数在敏感组和耐药组变化趋势的差别。

(4) 探索 DWI 时间-空间扩散模型各功能参数与分子生物学指标(AI、Ki-67、survivin、cyclin D1) 及细胞密度变化之间的相关性, 对各指标的变化特征进行机制解释。

3、拟解决的关键科学问题

第一, 如何将数学模型与深度学习有机的融合, 使模型能够兼顾可解释性和在实际应用中优良的效果。

第二, 如何在不损失分析准确率的情况下, 减少医学影像分析所需要的数据样本量和标注量。

第三, 如何在实现多源异构数据的维度变换中避免模型对某种单一诊断依据的过拟合。

第四, 建立基于磁共振 DWI 疗效预测、早期评价、预后评估和耐药转折点监测的个体化功能成像模型, 解决传统形态影像学评效滞后和评效偏差的问题。

第五，通过深度学习建模，构建胃癌新辅助治疗相关的评估模型。

第六，通过动物实验的机制研究，阐明 DWI 空间异质性 FROC 模型及时间异质性 CTRW 模型各指标变化的病理组织学机制，为胃癌新辅助化疗评效的应用提供理论基础。

（二）课题设置及组织保障机制

1、课题之间的有机联系，所设各课题的研究重点和彼此分工，互相联系

2、知识产权等研究成果的共享形式

3、组织保障机制

①课题设置及团队组成的合理性

②工作条件

列出项目团队开展相关研究的合作基础、目前已具备的实验条件；列出目前项目研究尚缺少的工作条件及拟解决途径。

③定期召开进展交流等沟通组织机制

1、课题之间的有机联系

项目下设两个课题，课题 1 侧重方法学方面的基础研究，课题 2 侧重临床数据的采集、临床需求的提供和临床落地方面的支持。课题 1 将微分方程理论和算法、稀疏表达等基础理论与深度学习方法融合，设计新的深度学习模型和算法，同时需要结合临床需求，将医疗知识与模型融合，从而能够更加有效的挖掘数据中潜在的有用信息。课题 2 为课题 1 中提出的方法进行临床验证，借助技术创新推动临床研究，同时也可以根据实际临床需求和医学相关知识指导课题 1 的研究内容的开展。由此，两个子课题之间密切相关形成一个有机联系的整体。

2、知识产权等研究成果的共享形式

所有单位，在申请本项目之前各自所获得的知识产权及相应权益均归各自所有，不因共同申请本项目而改变。因执行本项目的需要，各自向对方提供的相关信息，不构成向对方授予任何关于专利、著作权、商标权等知识产权的许可行为。项目研发过程中新产生的知识产权按各方贡献大小分配，即各方独立完成研究工作所形成的知识产权归各方独立所有；双方共同完成研究工作所形成的知识产权归各参与方共同所有，作者署名顺序根据实际参与完成情况决定，任何一方未经合作方同意不得擅自向其他方公开。一方转让其专利申请权时，另一方有以同等条件优先受让的权利。一方声明放弃其共有的专利申请权的，可以由另一方单独申请或者由其他各方共同申请。合作各方中有一方不同意申请专利的，另一方或其他各方不得申请专利。若出现此处未涉及的问题，双方将本着合作为主共赢为要的共识通过友好协商解决，保证项目的顺利实施和完成。

3、组织保障机制

① 课题设置及团队组成的合理性

项目及课题 1 的负责人董彬，主要负责项目整体进度的把控，对课题 1 具体研究内容进行指导，并负责与课题 2 的实际临床数据和需求进行对接。课题 1 的核心成员周铁教授、张立和张海苗博士负责模型和算法的具体实施，协助项目申请人指导学生完成数据预处理、模型建立、算法设计、编程实现、实际临床应用实施等项目和课题关键环节。

课题 2 负责人唐磊，主要负责课题 2 进度的把控，对课题 2 具体研究内容进行指导，并负责与课题 1 进行对接。课题 2 的核心成员李艳玲博士负责模型与算法设计，孙瑞佳博士负责影像组学分析。两位核心成员协助指导学生完成病例收集、数据检测及管理、算法测试和临床应用。

② 工作条件。

北京大学是我国著名的研究型、综合型大学，拥有自然科学、技术科学、新型工程科学、医药科学、人文科学、社会科学、管理科学、教育科学和语言科学等多个学科门类。北京大学北京国际数学研究中心成立于 2005 年，是一所由国家出资建设的数学研究机构，致力于数学学科的前沿问题研究、培养新一代世界级数学家，为促进数学思想和成果的交流提供平台。数学中心积极利用“学术特区”的政策资源优势，锐意进取，不断改革和创新工作机制和管理模式，在人才队伍建设、后备人才培养、学科建设、对外交流与合作等方面都取得一系列新的重要进展。目前，数学中心人才效应已经凸显，涌现了一批拔尖人才，学科建设取得丰硕成果，科研成绩斐然，产生了重要国际影响。数学中心正向着“我国新一代数学人才的培养基地和世界一流的数学中心”的目标努力前行。

北京大学肿瘤医院（北京肿瘤医院、北京市肿瘤防治研究所、北京大学临床肿瘤学院）始建于 1976 年，是集医、教、研、防于一体的三级甲等肿瘤专科医院，是教育部“恶性肿瘤发病机制及转化研究”重点实验室和北京市“恶性肿瘤转化研究”重点实验室。胃肠道肿瘤诊治为北大肿瘤医院的特色之一，胃癌病例资源丰富，年诊治患者 200 余例，内外科治疗规范。医院有完善的病例归档、统计和随访制度，可为胃癌的生存率对照研究提供准确翔实的资料。课题 2 申请人依托单位为“恶性肿瘤发病机制与转化研究教育部重点实验室”，可为本项目的动物实验基础研究部分提供支持。建立动物模型所需瘤株、裸鼠及建立动物模型所需要的化学药品均可以购得。北京大学肿瘤医院拥有 GE 公司 1.5T 磁共振机 1 台，Discovery MR750 3T 磁共振机 1 台，西门子 1.5T 磁共振机 1 台，均具备开放的技术平台并获 GE 及西门子磁共振科学家团队的支持，可满足本研究对序列改进及图像采集的要求。

③ 定期开展进展交流等沟通组织机制

每年进行一次项目进展年度交流会，第 1、3、5 年在北京大学召开，第 2、4 年在北京大学肿瘤医院

召开。课题之间的小型的交流活动每年不少于两次，可以交替在北京大学和北京大学肿瘤医院进行。课题内部的交流沟通每月至少一次，保证项目进度。

（三）预期研究结果

一、 结合研究目标，对所在领域或学科可能产生的影响和推动作用

研究成果应明确提出具体技术参数和技术指标及应具备的水平和优势，应用性研究成果需注明其应用前景

二、 如有专利、软件、样机、标准、论著等相关产出应详细说明

本项目以数据驱动为导向研究机器学习的数学理论，融合控制理论、微分方程和深度学习技术，构建具有理论指导的深层神经网络设计准则，基于相关应用需求设计深层神经网络用于数据的重建和分析等任务。通过本项目的研究丰富机器学习与相关经典数学理论之间的联系，利用临床应用中的真实数据，验证新的理论与方法在实际应用中的效果，拓展机器学习研究的应用领域，为技术落地打下坚实基础。

研究成果主要以论文的形式体现。项目研究期间预期发表 8-10 篇 SCI/EI 高水平学术论文，解决深度学习的一系列理论和计算问题。我们将提供一套基于数学理论保障的深层神经网络设计准则和数据驱动的图像处理模型和算法的软件程序包；针对实际的临床应用场景，拟开发一套具有自主知识产权，用于影像数据分析、医疗数据可视化和高精度的胃癌化疗疗效预后等问题的智能化软件；建立相关网页推广这些研究成果。本项目研究和发展的相关算法将有效解决目前多模态、高维度、大数据量的医疗影像数据处理难点问题，为相关理论与临床应用奠定基础。

三、项目经费使用计划

单位：万元

资助总金额		经费预算	
		第一次拨款	第二次拨款
200		180	20
直接费用	支出科目	金额	支出内容及计算依据
	1、设备费	4	
	(1) 设备购置费	4	图像处理工作站、病理拍摄、标本及图像存储
	(2) 其他设备费		
	2、材料费	25	动物实验及临床研究所需耗材及检查费用
	3、测试化验加工费	14	7T 核磁共振使用费及 UIC 工作站机时费
	4、燃料动力费		
	5、差旅费	16	项目组人员参加国内学术会议交流的费用，每人 5000 元（包含住宿、往返路费、注册费），每年共 8 人次，计算如下：5000 元 × 8 人 × 4 年 = 16 万元
	6、会议费		
	7、国际合作与交流费	24.4	项目组人员参加国际学术会议、国际交流的费用，计划 2 人次/年（交通费 8000 元，5 天住宿费 4200 元），计算如下：12200 元 × 5 人 × 4 年 = 24.4 万元
	8、档案/出版/文献/信息传播/知识产权事务费		
	9、劳务费	84.6	硕士研究生：2000 元/人月 × 3 人 × 10 个月 × 4 年 = 24 万元 博士研究生：3030 元/人月 × 5 人 × 10 个月 × 4 年 = 60.6 万元
	10、咨询费		
	11、其他费用		
间	12、绩效支出	12.8	项目组成员绩效支出

接 费 用	13、其他费用	19.2	
-------------	---------	------	--

注：列支范围详见北京市自然科学基金资助项目经费管理办法》（京财科文（2017）1842号）

共同条款

甲方（北京市自然科学基金委员会办公室）、乙方（资助项目依托单位）、丙方（资助项目课题/合作单位）共同遵守以下条款：

1、甲方按照北京市自然科学基金和北京市自然科学基金委员会-海淀原始创新联合基金合作协议的有关管理规定对资助项目予以管理，依照经费管理办法及任务书的规定向项目依托单位核拨项目经费；项目实施过程中对项目/课题实施情况进行检查，必要时可进行实地调研；资助期满后，根据验收评审专家的意见，给出验收结论并书面通知依托单位和项目负责人。

2、为保证项目的顺利实施，乙方应与丙方签署合作协议，明确各自的工作任务、经费、进度安排、知识产权等有关事宜。

3、乙、丙双方须遵守北京市自然科学基金的有关管理规定，保证项目负责人及其研究队伍的稳定和项目实施所需研究条件，协助甲方进行项目中期管理和验收工作。

4、乙、丙双方应按本任务书规定的内容保证整体目标按时完成。

5、乙、丙双方应按照资助项目经费管理办法的规定，监督项目经费的使用。

6、本任务书自各方签字盖章之日起生效。

如合作单位为多方时，合作单位各方均应执行任务书中有关丙方的条款。

负责人承诺书

我承诺按本任务书中相关内容，负责实施本项目。遵守北京市自然科学基金的有关管理规定，保证研究工作时间，认真开展研究工作，按规定报送项目进展报告、验收报告等相关材料；发生重大情况变动时，及时报告；公开发表的论著、论文等相关资料涉及本资助项目内容时，按规定进行标注。

项目负责人（签字）： 

课题负责人（签字）： 

10800 02-0000



任务书各方签字

甲 方	单位名称	北京市自然科学基金委员会办公室			北京市自然科学基金 委员会办公室 2019年2月20日
	单位负责人	(签字)			
	部门负责人	(签字)			
	项目主管	(签字)			
	地 址	北京市海淀区四季青路7号院2号楼3层311室			
	邮政编码	100195			
	电 话		传 真		
	电子信箱				
乙 方	单位名称	[Redacted]			 单位公章 2019年1月21日  财务章 (预留银行印鉴) 财务专用章(2)
组织机构代码					
地 址					
邮政编码					
联系人					
手 机	150				
电子信箱					
帐户名称					
开户银行					
帐 号	020100409080131151				
单位负责人	(签字)				
项目负责人	(签字)				
财务负责人	(签字)				
丙 方	课题承担单位	课题承担单位		课题承担单位	
	单位负责人	单位负责人	单位负责人		
	单位公章: 2019年1月21日	单位公章: 2019年1月18日	单位公章: 年 月 日		