

行政院原子能委員會核能研究所委託研究計畫 研究報告

中文：運用人工智慧探討及預測動脈粥狀硬化之形成

英文：Using artificial intelligence to investigate and predict the formation
of atherosclerosis

計畫編號：112A002

受委託機關(構)：國立陽明交通大學

計畫主持人：簡千棚

聯絡電話：02-2826-7000#676086

E-mail address：cschien@nycu.edu.tw

核研所聯絡人員：夏建忠

報告日期：112年8月15日

目錄

目 錄.....	2
中文摘要	3
英文摘要	4
壹、計畫緣起與目的	5-6
一、動脈粥狀硬化.....	5
二、放射性同位素標定血管造影	5
三、人工智慧 (AI) 與同位素標定血管造影	6
貳、研究方法與過程.....	7-9
一、動物模型建立.....	7
二、收集不同時間與位置之動脈影像，運用深度學習建立模型 ..	8
三、運用不同模型與發病病程驗證所建立之模型	9
參、主要發現與結論.....	10-
一、建立分析血管班影像分析軟體.....	10-12
二、建立不同病程小鼠之動脈粥狀硬化動物模型血管照影... 13-17	
三、建立不同病程動脈粥狀硬化動物模型的影像分析	17-20
四、增進與改善影像分析之結果.....	20-25
肆、參考文獻.....	26-27

中文摘要

心血管疾病已經長年高居國人十大死因前三名，其臨床所面臨到的課題為無法早期預測疾病之高危險群，而其發病又極其快速且嚴重，因而被稱為人類的**隱形殺手**。而粥狀動脈硬化容易引發心肌缺氧進而造成心衰竭。其形成原因與巨噬細胞吞噬脂質，形成斑塊，造成局部發炎反應有關。臨床與動物模型發現斑塊好發於動脈的彎曲或分岔處。詳細形成機制不清楚。因此，本計劃將利用動物模型建立主動脈中，巨噬細胞在空間上與時間上細胞分佈與發炎相關分子之影像。其中，可利用同位素標定之相關之抗體和 APD 藥物，分辨細胞在不同病程中的分佈、形態變化與發炎分子(如：NFkB、NLRP3...等)之表現。合併使用人工智慧運算其相關性。**期待能運用人工智慧開發預測動脈粥狀硬化病程與嚴重程度之平台**。研究成果包括(1) 建立分析血管斑塊比例的影像分析程式，運用此程式，可有效分析斑塊在血管中所佔有之面積、比例。可用於分析不同病程中，斑塊所佔有之比例。並可用作後續實驗中所需之輕度、中度與重度動脈粥狀硬化之驗證。(2) 運用 ^{67}Ga -APD(鎳-67-氨基丙基二膦酸酯 複合物)的放射自顯影術 (autoradiography) 與油紅染色 (Oil red stain) 比較與分析用來分析不同病程的動脈粥狀硬化小鼠。(3) 利用影像處理與特徵擷取協助優化放射自顯影術的結果與精準度。未來，將根據實驗規劃建立動脈粥狀硬化小鼠的血管運用人工智慧建立影像辨識系統，並且結合血管斑塊比例的影像分析程式之結果發展分析動脈粥狀硬化之人工智慧影像系統。

英文摘要

Cardiovascular disease has been among Taiwan's top three leading causes of death. The challenge in the clinical setting is the inability to predict high-risk groups for the disease early. Atherosclerosis is prone to causing myocardial ischemia, leading to heart failure, and the formation is related to macrophages engulfing lipids and forming plaques, causing local inflammatory reactions. Clinical and animal models have discovered that plaques are more likely to occur at bends or bifurcations in arteries. The detailed mechanism of formation needs to be clarified. Therefore, this project aims to use animal models to establish the spatial and temporal distribution of macrophages and inflammation-related molecules in the aorta. Isotope-labeled antibodies and APD drugs can be employed to distinguish the distribution and morphological changes of cells and the expression of inflammatory molecules in different stages of the disease. Ultimately, we will combine artificial intelligence and animal model to develop a platform for predicting the progression and severity of atherosclerosis. The research's findings include (1) The development of an image analysis algorithm to quantify the area and proportion of atherosclerotic plaques in blood vessels. This algorithm can be used to analyze the progression of atherosclerosis and to validate the classification of mild, moderate, and severe atherosclerosis in subsequent experiments. (2) A comparison of the use of ^{67}Ga -APD autoradiography and oil red staining to analyze atherosclerotic plaques in mice. The study found that ^{67}Ga -APD autoradiography is more sensitive and specific than oil red staining for detecting atherosclerotic plaques. (3) The use of image processing and feature extraction to improve the accuracy of ^{67}Ga -APD autoradiography. We plan to establish a database of atherosclerotic plaque images from mice in the future. Further use artificial intelligence to automatically develop an image recognition system to identify atherosclerotic plaques. The system designed in this project will be used to build an artificial intelligence-based imaging system for the early detection and diagnosis of atherosclerosis. This research has the potential to revolutionize the diagnosis and treatment of atherosclerosis. The study could help prevent heart attacks and other cardiovascular events by developing accurate and efficient methods for detecting atherosclerotic plaques.

壹、計畫緣起與目的

一、動脈粥狀硬化

動脈粥狀硬化由於病兆初期並無明顯徵狀，而後續會造成血栓與血管堵塞¹，嚴重將造成致死之心臟衰竭²。而台灣將在 2025 年進入超高齡社會，因此，對於心血管健康的瞭解將是我們刻不容緩得面臨的挑戰。本計畫將利用人工智慧結合疾病小鼠的建立，對動脈粥狀硬化病程的變化加以判斷。期待能夠解決動脈粥狀硬化無法早期判斷之難題。近來的研究聚焦於利用不同分子結合同位素對免疫細胞或血栓位置做判斷^{3,4}，但是結合人工智慧分析或判斷影像之研究還在如火如荼的進行當中⁵⁻⁷。因此，本計劃之執行將有助於幫助動脈粥狀硬化診斷與疾病療法的發展有所裨益。

二、放射性同位素標定血管造影

放射性同位素標定血管造影 (Radionuclide angiography) 利用放射性同位素標記血液，透過放射影像學技術來測量血流速度、血流量和血流分佈⁸。這項技術適用於多種心血管疾病的診斷和評估，如冠狀動脈疾病、心肌梗死、心力衰竭、主動脈瘤和動脈粥樣硬化⁹。這種方法是非侵入性的，可以提供血管的動態影像，對於了解血流動力學十分有用¹⁰。同時，它也能測量血流量，對評估心臟功能具有重要意義。優點方面，這種方法不需要侵入性手術，避免了輻射暴露，能呈現血管動態情況，並且能夠定量測量血流量¹¹。然而，它的成本較高，檢查時間較長，並需要受過專業培訓的技術人員操作。總體而言，放射性同位素標定血管造影是一項重要的心血管檢查技術，能夠協助醫生更準確地診斷和評估心血管疾病，並提供更有效的治療方案^{10,12,13}。

三、人工智慧 (AI) 與同位素標定血管造影

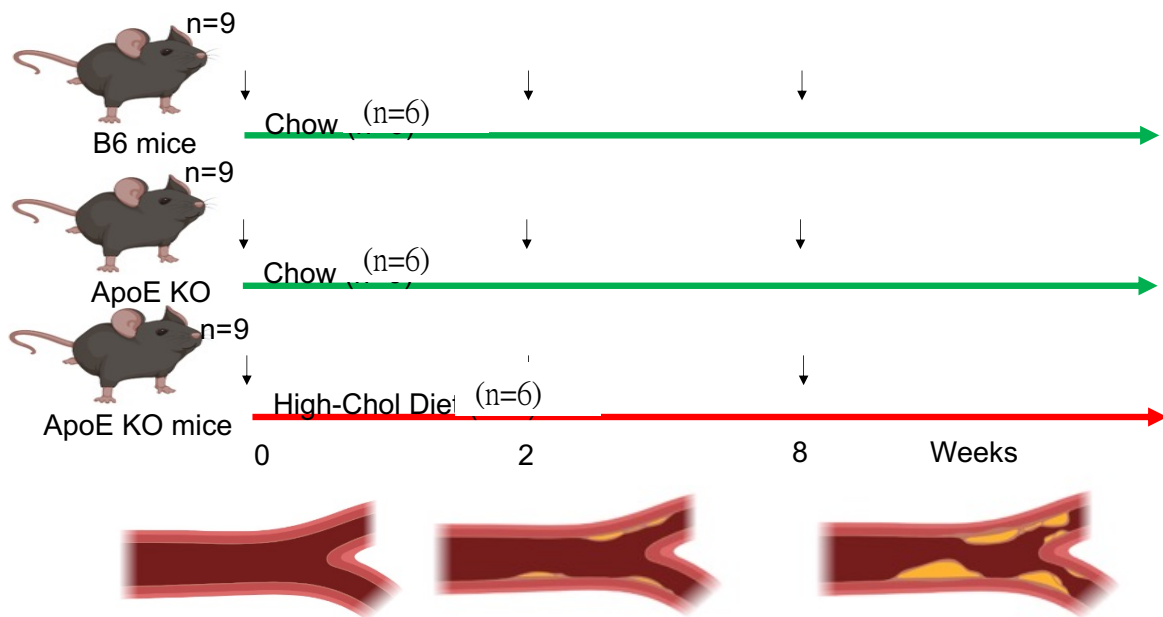
人工智慧 (AI) 在醫學影像分析領域的廣泛運用中，其中之一是於血管攝影影像解析上的應用¹⁴。血管攝影在診斷和治療心血管疾病方面扮演著重要角色，其影像呈現能夠展現血管的幾何特性，如形狀與尺寸，以及是否存在阻塞或狹窄¹⁵。AI 技術的介入使得自動血管攝影影像分析成為可能，並有能力辨識異常情況，如血管狹窄、血栓或動脈瘤¹⁶。這項技術有助於醫生更早地進行心血管疾病的診斷，並提供更精準的治療策略¹⁷。AI 於血管攝影影像解析的有許多優越性包括：高度的準確性，AI 能夠以比人類更優越的辨識能力，偵測血管內部的異常現象。卓越的效率，AI 能夠以比人類更迅速的速度，進行血管攝影影像的詳細分析。嚴謹的客觀性，AI 的分析過程不受人類主觀因素的干擾，可提供更客觀的解析結果¹⁸。展望未來，AI 在血管攝影影像分析領域的應用潛力廣闊。它有助於醫生更早地進行心血管疾病的準確診斷，同時提供更為精密的治療方案。藉此，有望進一步改善心血管疾病患者的預後，並降低相關疾病的致死率¹⁹。

貳、研究方法與過程

一、動物模型建立

將利用動脈粥狀硬疾病小鼠建立不同病程模擬模型

將利用正常與動脈粥狀硬疾病小鼠，結合正常飲食與高膽固醇飲食，建立 a)正常，b)高危險群(中等)，c)發病(嚴重)，三種狀態。如下圖：

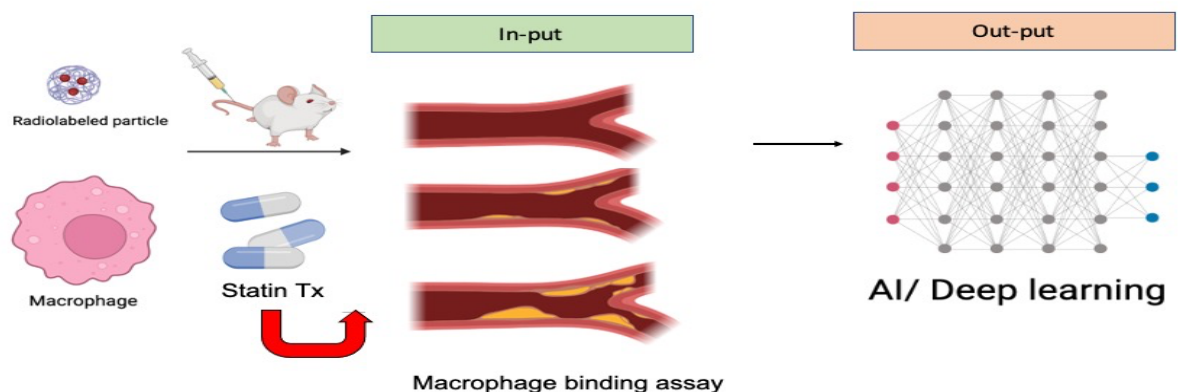


Created with BioRender

a)正常，將收集正常小鼠之電腦斷層之影像，配合同位素標定之相關之鎂-67 和 APD 複合物，在 0、4、8 周收及影像與收集血管實際斑塊形成之影像。b)高危險群(中等)，將動脈粥狀硬疾病小鼠(ApoE KO mice)餵食正常飲食，在 0、4、8 周收及影像與收集血管實際斑塊形成之影像，c)發病(嚴重)，將動脈粥狀硬疾病小鼠(ApoE KO mice)餵養高膽固醇飲食，在 0、4、8 周收及影像與收集血管實際斑塊形成之影像。

二、收集不同時間與位置之動脈影像，運用深度學習建立模型。

深度學習已被證明在幫助視覺分辨以及影像分析中特別有用，它允許通過使用卷積神經網絡 (CNN)學習視覺模式來進行圖像識別。CNN 利用處理不同數目的圖像並識別它們之間的關係。這些關係根據圖像中發現的不同對象而有所不同。特別是在這些對象的邊緣。找出的最佳權重的過程是 CNN 訓練的關鍵步驟。該任務是通過應用大量加權回歸來執行的。然而，一旦經過訓練，應用神經網絡訓練來獲得預測的速度相對較快，並且幾乎可以實現即時的圖像識別和分類。



Created with BioRender

本計劃將利用不同時期及病程的心血管造影及血管斑塊影像，利用卷積神經網絡對心血管造影及血管斑塊影像進行視覺判斷與模型建立。

除此之外，亦可利用體外與體內的細胞影像與基因表現，進行影像與基因表達的連結，並可利用此方法找出可用之生物標記。

三、運用不同模型與發病病程驗證所建立之模型

神經網路是一種透過矩陣乘法進行運算的機器學習(Machine learning)演算法，由許多層的神經元 (Neuron)層層相連而產生，每個神經元在接受所有輸入(input)訊號後，會乘上權重(weights)並輸出新的矩陣，經過數層的運算，最後在輸出層(Output layer)得到結果(output)，而 output 會透過損失函數(Loss function)計算與真實結果之間的差異，並得到損失值(Loss)。訓練的過程中，神經網路會透過梯度下降(Gradient descent)及反向傳播(Backpropagation)的方式調整神經網路的權重，並找出損失函數的局部最小值(local minima)。卷積神經網路(Convolutional Neural Network, CNN)則是一種廣泛應用於影像辨識的神經網路，它使用卷積(Convolution)的數學運算代替一般矩陣乘法，並透過池化(Pooling)的方式縮減特徵維度，經過多層的卷積(Convolution)及池化(Pooling)後，使用平坦層(Flatten)或全域平均池化(Global Average Pooling, GAP)等方式將輸入的矩陣攤平為一維陣列，最後經由全連接層(Fully Connected Layer)計算出 output。最後將所建立之模型平台，利用已知影像驗證其準確性與可性度。

參、主要發現與結論

一、建立分析血管斑影像分析軟體

A. 軟體之建構

我們初步使用影像處理方法來計算斑塊(Plaque)與血管(Vessel)之面積比。使用的技術主要是透過 Python 中的 OpenCV 套件來進行影像處理。為了計算斑塊與血管的面積比，將處理過程分為三個主要階段：影像讀取(Image Read)、影像預處理(Imaging Pre-Processing)以及特徵萃取(Feature Extraction)。

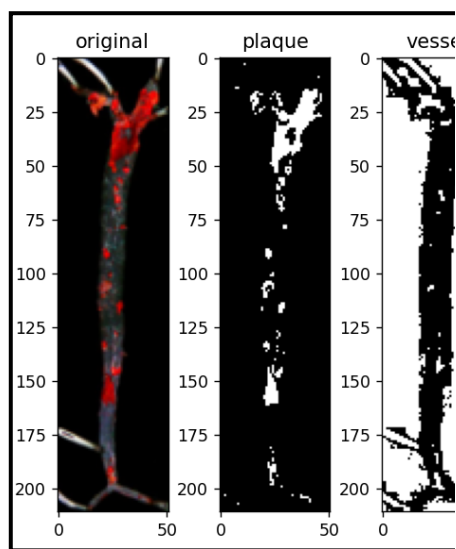
首先，影像讀取階段負責從外部來源(例如硬碟或網絡)讀取影像數據，以便能夠顯示圖片或進行後續的影像處理。

接下來，影像預處理階段將對讀取的影像進行一系列操作，旨在改善影像質量、減少噪聲、消除不必要的信息或強調感興趣的特徵。這些操作包括灰階轉換 (Gray Scale)、閾值分割 (Threshold Segmentation)、形態學操作 (Morphology) 和遮罩 (Mask) 等方法，以使斑塊和血管的特徵更加突出和清晰，以便後續的處理。

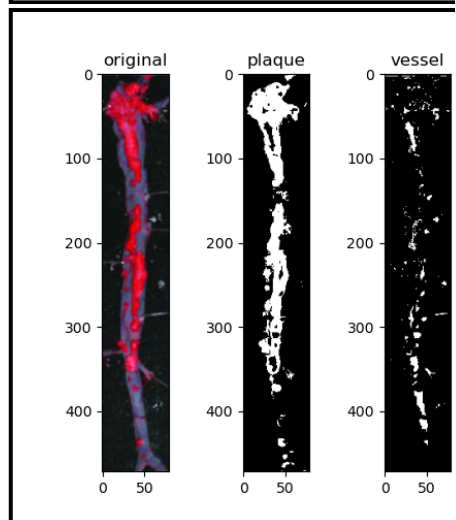
最後，特徵萃取階段為從預處理影像中提取具有代表性的特徵通過計算預處理影像中斑塊和血管的面積，我們獲取斑塊和血管的大小特徵，這些特徵有助於進一步瞭解斑塊在血管中的占比情況。

透過這些階段的處理，已能成功獲得了斑塊與血管的面積比，這將有助於後續研究斑塊在血管中的分佈與影響，並提供對血管病變的評估和分析。

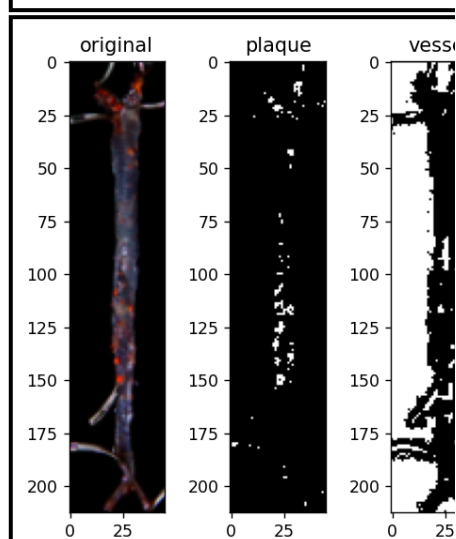
下方為影像處理之結果，為已處理過的影像及面積。



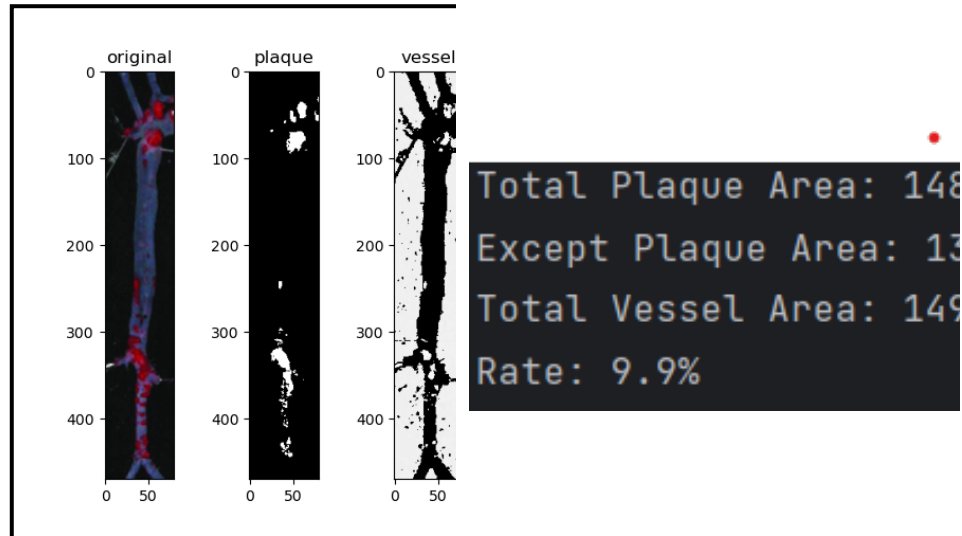
Total Plaque Area: 628
 Except Plaque Area: 355
 Total Vessel Area: 4179
 Rate: 15.0%



Total Plaque Area: 64
 Except Plaque Area: 1
 Total Vessel Area: 77
 Rate: 83.39999999999999%

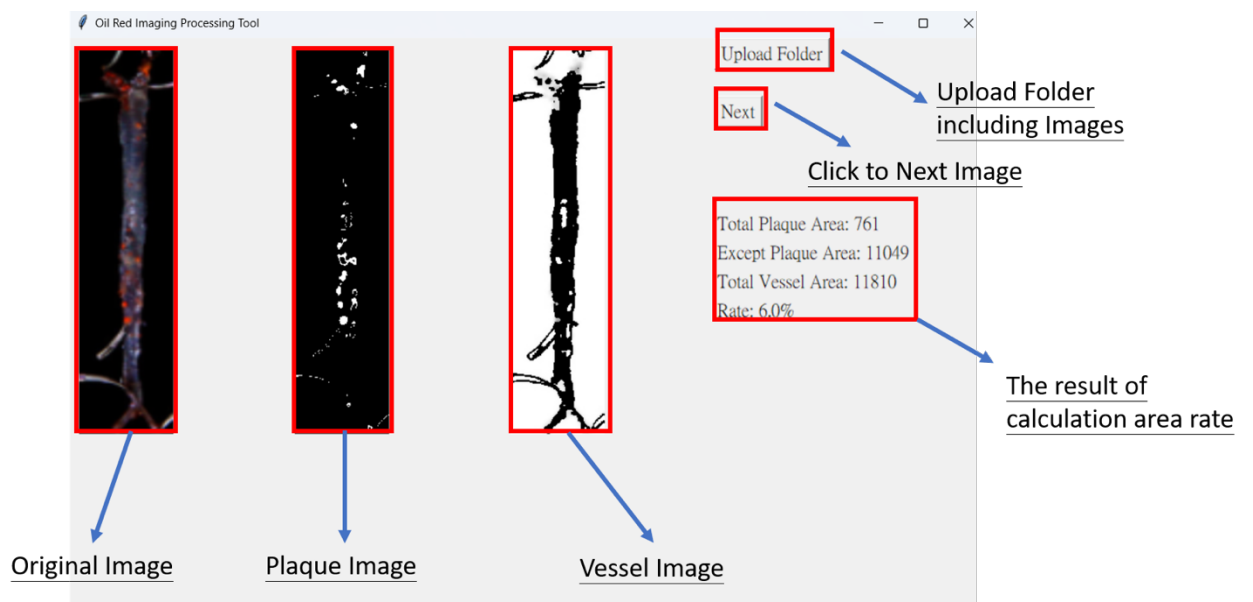


Total Plaque Area: 191
 Except Plaque Area: 36
 Total Vessel Area: 380
 Rate: 5.0%



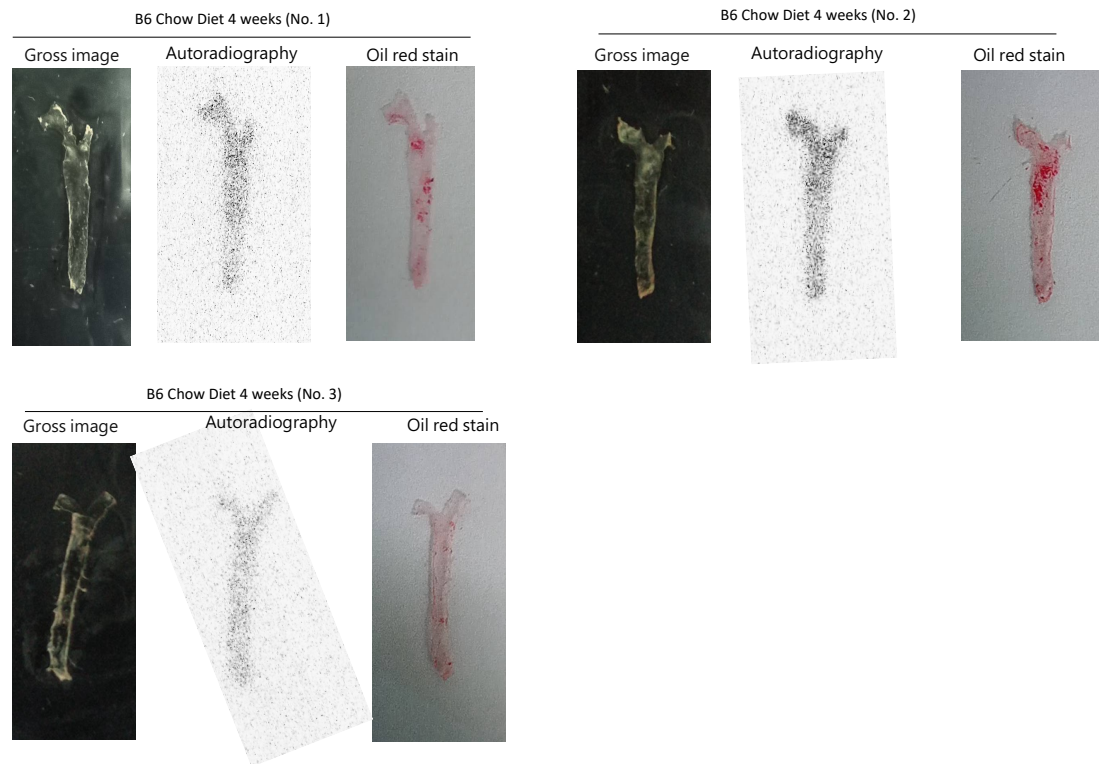
B. 驗證軟體分析效果

另外，我們已開發能夠讓研究人員操作的簡易工具「Oil Red Imaging Processing Tool」，此工具能夠顯示血管原始影像、斑塊面積影像以及血管面積影像，並可透過按鈕上傳含有影像的資料夾、切換下一張影像及斑塊、血管、斑塊及血管的面積比率，工具說明圖示如下圖：



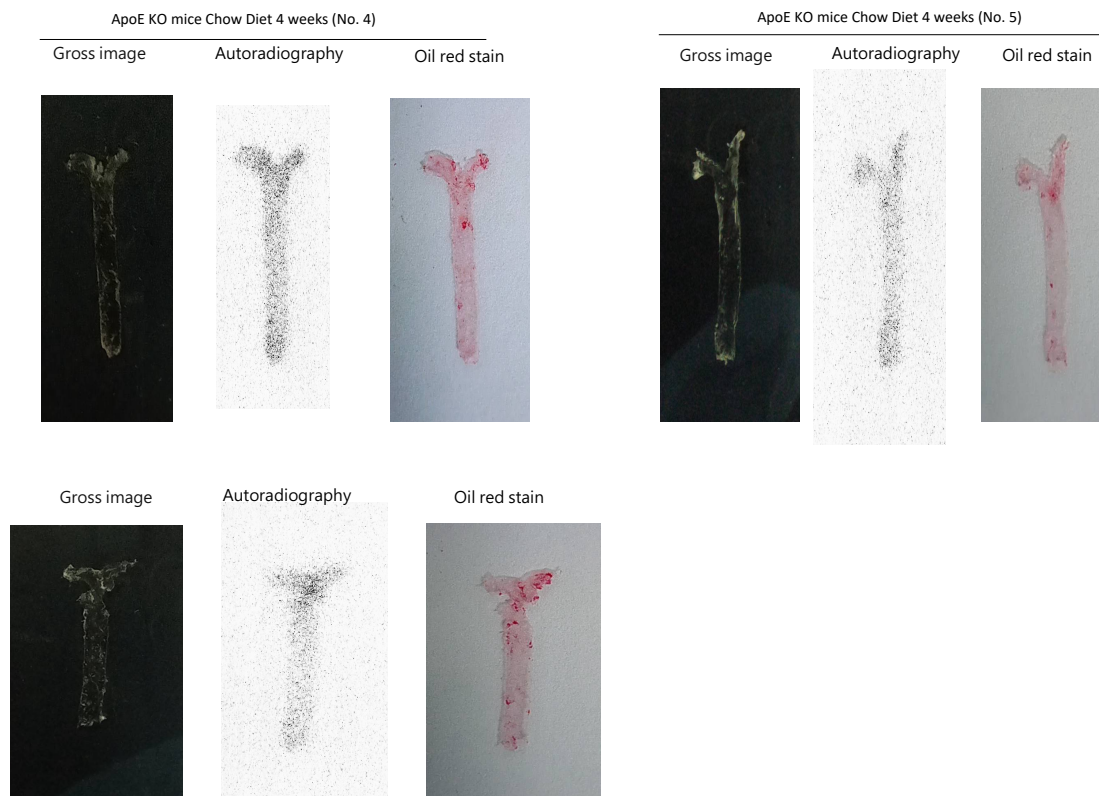
二、建立不同病程小鼠之動脈粥狀硬化動物模型血管照影

A. 正常飲食餵養 4 週野生型小鼠 (正常組別-前期)



此組別之三隻小鼠為健康血管之組別，分別使用三種影像呈現，一為白光影像 (Gross image)，此為血管未經處理之外觀影像。二為放射自顯影術之影像。三則是油紅染色之影像。此組別可清楚觀察到 No. 1 和 No. 3 的小鼠的血管較無斑塊的形成。但是 No. 2 的小鼠血管則有斑塊的形成。此現象較為罕見，有可能是小鼠個體差異或是染色過程需增加清洗時間。後續將討論在將來實驗中如何將不符合預期之小鼠結果以合乎邏輯之方式做剔除。

B. 正常飲食餵養 4 週 ApoE 基因剔除小鼠 (輕微患病組別-前期)



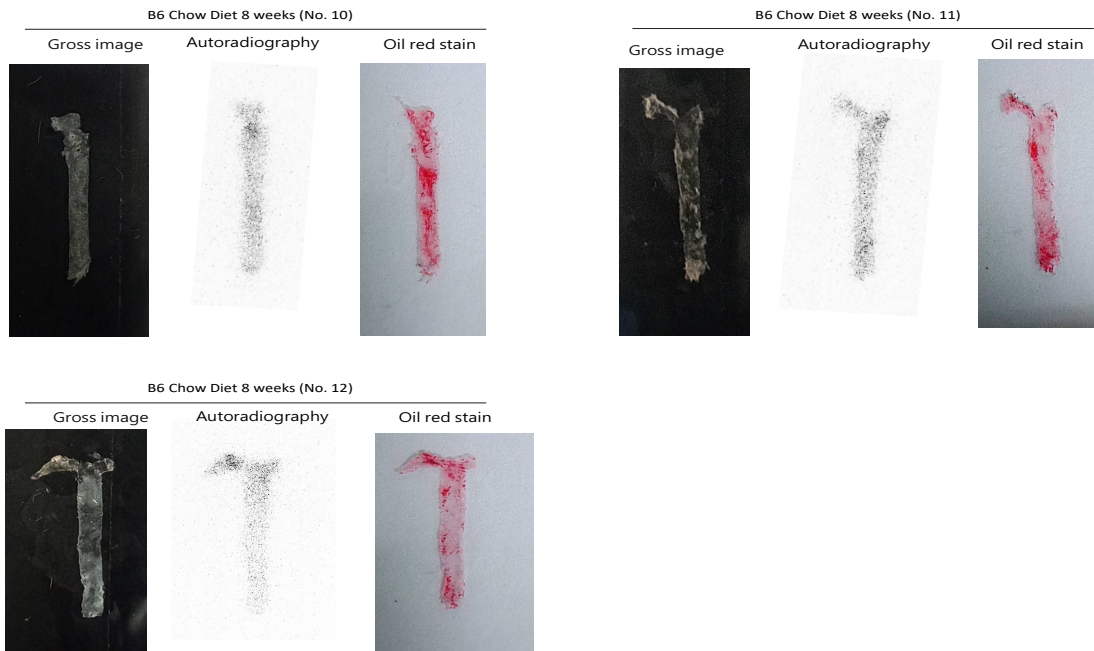
此組別為正常飲食下，ApoE 基因剔除小鼠的白光影像、放射自顯影術與油紅染色影像之結果。可觀察到小鼠血管斑塊的形成在四週的誘導時間下，並無太明顯的斑塊形成。這與其他研究觀察到的現象類似。

C. 高脂飲食餵養 4 週 ApoE 基因剔除小鼠（嚴重患病組別-前期）



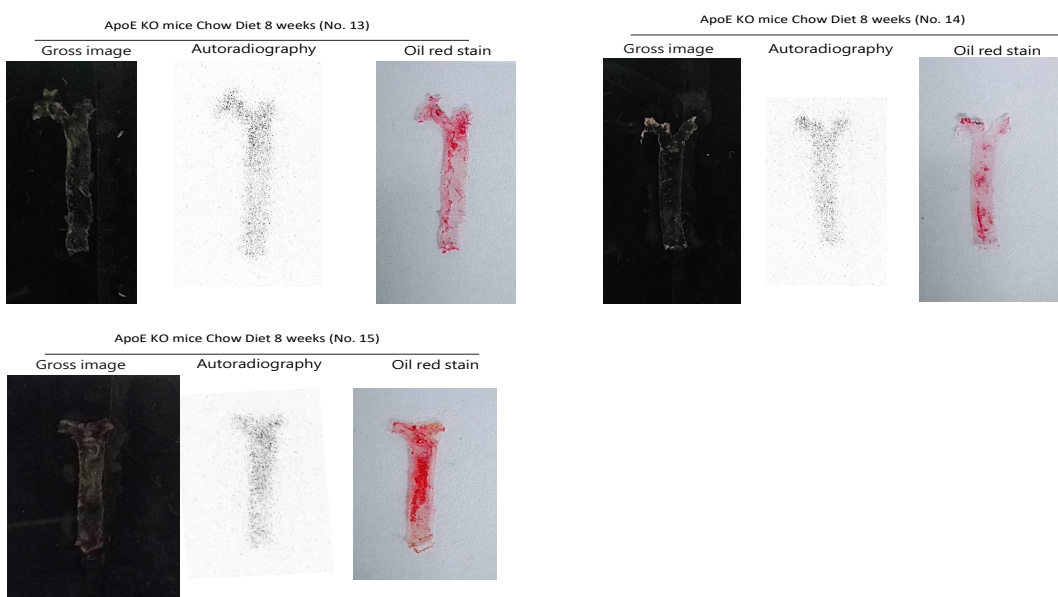
此組別為嚴重患病組前期的影像，可明顯觀察到在油紅染色中，已有明顯的斑塊形成。此現象與預期之結果相符。並可初步確認動物模型確實與動脈粥狀硬化的疾病的病程相符合。

D. 正常飲食餵養 8 週野生型小鼠 (正常組別-後期)



正常飲食餵養 8 週野生型小鼠的組別，觀察到 No.9 和 No.10 的野生型小鼠有斑塊的出現。這個現象有些不尋常，將來會再進行後續研究觀察此一現象的再現性。

E. 正常飲食餵養 8 週 ApoE 基因剔除小鼠 (輕微患病組別-後期)



此組別為輕微患病組別の後期影像，可以觀察到 No. 13 和 No.14，相對於輕微患病組別的前期影像，已經有較多的斑塊形成，No.15 的影像則有嚴重的斑塊形成。以實驗結果來說是基本上是符合原先的預期結果，前期與後期的結果也根據餵養時間的增長，斑塊形成的面積也所有增長。

F. 高脂飲食餵養 4 週 ApoE 基因剔除小鼠（嚴重患病組別-後期）



此組別為嚴重患病組別の後期影像。可從結果中觀察到 No.17 有很嚴重的斑塊形成，相對於前期斑塊形成的面積大增。但是，No.16 和 No.18 雖有斑塊形成，但是相對於前期影像，並沒有像 No.17 的檢體有嚴重的斑塊形成。

G. 整體結果的分析

藉由影像的收集，可以發現在正常小鼠的組別，需要再進一步的評估實驗結果的準確性。在輕微患病組別有較明顯的患病程度上的進程差異，相對於正常小鼠組別與嚴重小鼠組別。此外，放射自顯影術與油紅染色影像在嚴重患部的位置由肉眼觀察是有對應的關係，以 No.17 組別為例，可觀察在上半部有較嚴重的斑塊形成，而放射自顯影術也可觀察到相類似的結果。上半部的影像點狀密集度較高。但是詳細的分析結果如果有相關的影像分析軟體協助，將可獲得更客觀地結論。

三、建立不同病程動脈粥狀硬化動物模型的影像分析

A. 實驗目的比對技術：

基於血管病變面積比方面，評估 Autoradiography 和 Oil Red Stain 兩種技術是否能夠相互對照

- (一) 階段專長：確定兩種技術在哪個病變階段 (Normal, Mild, Severe) 表現最佳
- (二) 時間進展：比較 4weeks 與 8weeks 時，兩種技術在病變階段識別上的效能是否有所改善或變化

B. 實驗方法

本計畫透過 Autogradiography 及 OilRed O Staining 的技術，在 4 weeks 和 8weeks 時進行小鼠血管影像收集，如下表所示：

基因種類	4weeks(隻)	8weeks(隻)
B6 (Normal Feed)	3	3
apoE (Normal Feed)	3	3
apoE (HighFat)	3	3

本計畫主要使用具高便利性且通用性高的程式語言-Python，並結合電腦視覺庫-OpenCV，用於處理和分析小鼠血管影像，經過計算

病灶與血管面積及其比率，並應用機器學習中的決策樹模型進行自動化分類，並與專家評斷結果進行比較以計算相關係數。

本研究分別以資料處理及機器學習兩階段，來達到影像處理、特徵提取、模型建置及模型訓練、模型評估等流程：

在資料處理階段，利用 Python 程式語言的撰寫，將載入的資料集統一影像尺寸格式，再經過特徵提取出病灶面積、血管總面積並依此計算出病灶與血管面積比，最後進行敘述性統計分析，計算出最大值、最小值、平均值及變異數，以獲得數據集的基本統計特性。

在機器學習階段，基於經過資料處理階段處理的數據作為特徵，並建立決策樹模型，調整模型參數，如：樹的深度、分類標準等。將特徵送入決策樹 (Decision Tree) 進行訓練，並通過準確率 (Precision)、召回率 (Recall)、F1-Score 等指標進行模型評估。若結果不如預期，再透過調整參數重新建置模型，優化模型效能，以達到提高模型準確率和正確分類的效果。

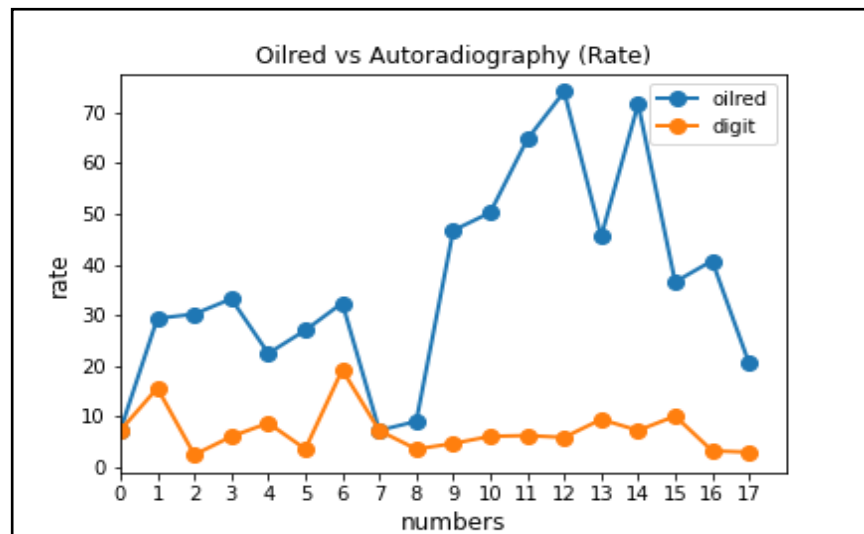
C. 實驗結果

上方影像為經過本團隊分別對影像預處理與基於實驗目的，針對以下三大階段進行敘述：

(一) 比對技術的評估結果：

基於血管病變面積比方面的相關性和一致性，本研究能夠評估 Autoradiography 和 Oil Red Stain 兩種技術是否能夠相互對照。

本研究透過影像處理、特徵提取等流程計算出基於兩種技術底下所計算出的血管病變面積比，可以由下圖得知，Autoradiography 和 Oil Red Stain 兩種技術的相關性在 4 周時可以進行比對，但在 8 周後的相關性及一致性相差甚遠。



Oil Red Stain 與 Autoradiography 面積比率比較圖

D. 階段專長的確定：

根據實驗數據顯示，本研究可以評估出兩種技術在不同並遍階段的專長：

- Autoradiography：在識別 Normal 和 Mild 階段的病變上表現較佳，特別適用於早期預測 (4weeks) 的情況下。
- Oil Red Stain：在 Severe 階段的病變識別上更為精確，特別是在後期判斷。

E. 時間進展的比較：

比較 4 周與 8 周時，兩種技術在病變階段辨識上的效能變化，本研究觀察到：

- Autoradiography：在 4 周時的辨識能力較為穩定，特別是在辨識 Normal 和 Mild 階段的病變。這可能與此技術的放射性物質分布或血管組織結構有關。
- Oil Red Stain：相比之下，Oil Red Stain 在 4 周與 8 周的辨識能力相對穩定，但在 8 周時，其對於 Severe 階段的病變識別能力較為突出。可能與脂質沉澱隨時間增加有關。

本研究開發的工具在血管病變分類上顯示出高度的準確性和可靠性。經過多次迭代和參數調整，決策樹模型在測試集上達到了令人滿意的準確率。此外，通過與專家評斷的比較，我們計算了相關係數，結果顯示模型的預測與專家評斷高度一致。往後能夠藉由模型進行早期預測，能夠輔助研究人員判斷，降低工作複雜度。

四、增進與改善影像分析之結果

因為之前的影像分析為運用程式語言-Python，並結合電腦視覺庫-OpenCV，處理和分析小鼠血管影像，經計算病灶與血管面積及其比率，此方法小鼠發病後期放射自顯影術之影像與油紅染色之影像之斑塊面積比存在很大的差異。

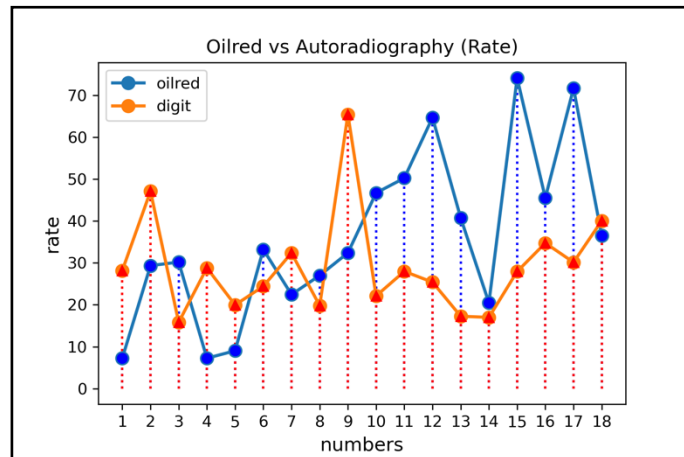
因此，基於實驗目的，針對以下二大階段進行改善：

A. 比對技術的評估結果：

基於血管病變面積比方面的相關性和一致性，本研究能夠評估 Autoradiography 和 Oil Red Stain 兩種技術是否能夠相互對照。

本研究使用傳統影像處理方法，透過影像處理、特徵提取等流程，計算出基於兩種技術所計算出的血管病變面積比，並畫出莖葉折線圖，方便觀察差距及變化。

可以由下圖得知，Autoradiography 和 Oil Red O Staining 兩種技術在 4 周時，面積比率較為相近；在 8 周時，面積比率有明顯差距，但在編號 14 及 18 的樣本可以觀察到幾乎一致的面積比率。因此，可以得出 4 周時面積比率之相關性較高，8 周時則較低，後續能夠透過增加樣本數來進一步計算整體相關性。



Oil Red Stain 與 Autoradiography 面積比率比較圖

B. 階段專長的確定：

根據影像處理技術計算出來的數據，本研究藉由專家標註 Oil Red O Staining 之病變程度，與面積比率進行對照(右表)，利用平均計算不同病變程度之區間，依此比對 Autoradiography 之面積比率以及判斷其病變程度(左表)。本研究得出不同病變程度之區間，Normal 為 38.071%、Mild 為 22.146%、Severe 為 44.237%。

No.	Plaque area	Vessel area	Rate
1	7827	27772	28.18%
2	13374	28396	47.1%
3	2749	17370	15.83%
4	11595	40245	28.81%
5	3648	18276	19.96%
6	3849	15754	24.43%
7	14732	45516	32.37%
8	4807	24293	19.79%
9	18910	28916	65.4%
10	3676	16616	22.12%
11	4358	15573	27.98%
12	2396	9432	25.4%
13	2495	14443	17.27%
14	2143	12604	17%
15	3503	12538	27.94%

No.	Plaque area	Vessel area	Rate	Label
1	2018	27772	7.27%	Normal
2	8333	28396	29.35%	Normal
3	5247	17370	30.21%	Normal
4	2921	40245	33.22%	Severe
5	1653	18276	22.45%	Severe
6	5233	15754	27.01%	Mild
7	10218	45516	32.4%	Mild
8	6561	24293	7.26%	Mild
9	9368	28916	9.04%	Severe
10	7760	16616	46.7%	Normal
11	7823	15573	50.23%	Normal
12	6100	9432	64.67%	Normal
13	5882	14443	74.1%	Severe
14	2582	12604	45.51%	Severe
15	9290	12538	71.64%	Mild
16	6544	14379	36.55%	Mild

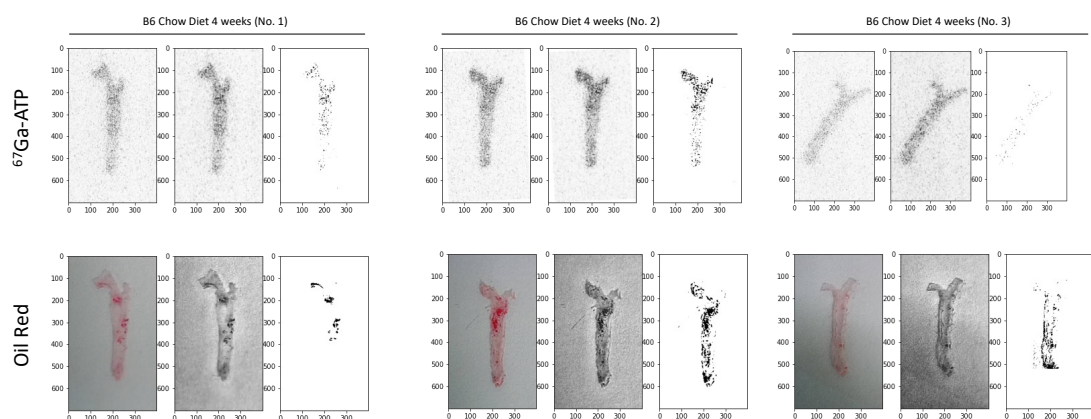
16	4996	14379	34.74%	17	10966	15306	40.73%	Severe
17	4614	15306	30.14%	18	3980	10889	20.49%	Severe
18	4362	10889	40.06%					

根據以上兩點實驗結果，在比較 4 周與 8 周時，兩種技術在病變階段辨識上的變化，本研究得出以下成果：

- **Autoradiography**：在 4 周時的辨識能力較為穩定，特別是在辨識 Mild 和 Severe 階段的病變，。這可能與此技術的放射性物質分布或血管組織結構有關；在 8 周時的辨識能力偏弱，樣本之間並無太大差異。
- **Oil Red Stain**：相比之下，Oil Red Stain 在 4 周與 8 周的辨識能力相對穩定；脂質沉澱隨時間增加，斑塊面積逐漸擴大，基於[理論]，樣本的病變程度大多會是嚴重 (Severe)。

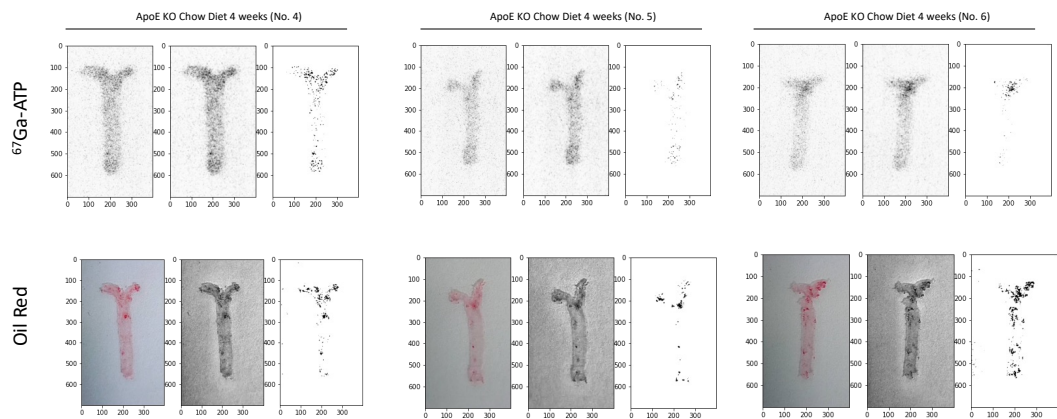
C. 經改善的影像分析結果。

a. 正常飲食餵養 4 週野生型小鼠 (正常組別-前期，影像處理後)



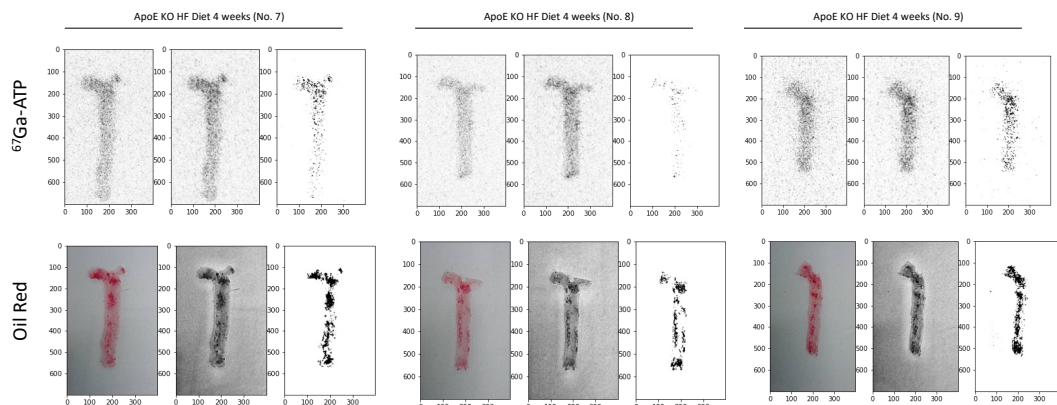
此為正常飲食下，B6 小鼠的影像經改善後的結果。可明顯看出放射自顯影術經影像處理後，斑塊出現的位置與油紅染色的結果更接近。

b. 正常飲食餵養 4 週 ApoE 基因剔除小鼠 (輕微患病組別-前期，影像處理後)



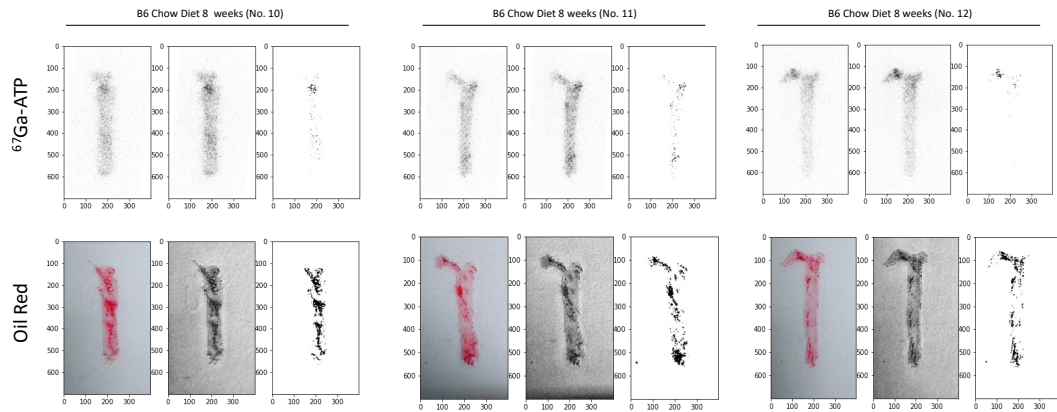
此組別為的影像，放射自顯影術經影像處理後可發現斑塊的特徵已經被提取出來，並且經過分析之後，與油紅染色的面積比例，數值也較為接近。

c. 高脂飲食餵養 4 週 ApoE 基因剔除小鼠 (嚴重患病組別-前期，影像處理後)



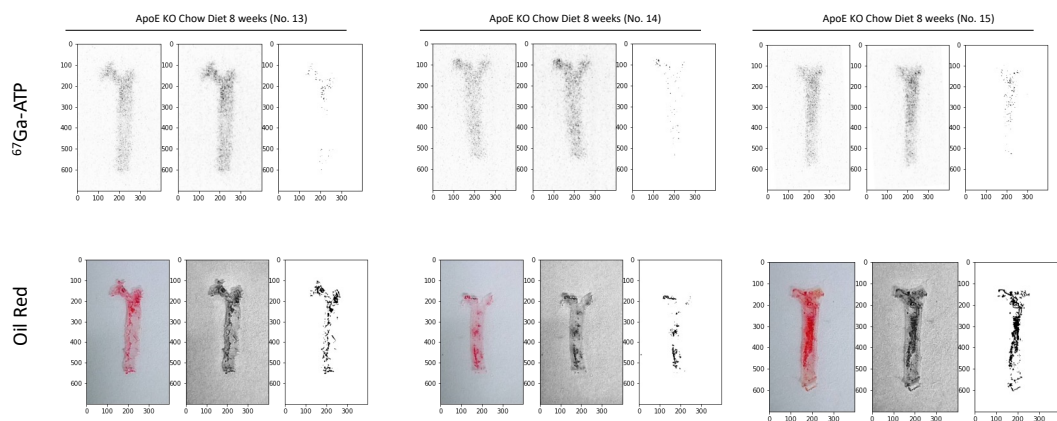
此組為嚴重動脈粥狀硬化的前期影像解果，可發現，經過影像處理與分析後，放射自顯影術的特徵已經被提取出來，並且經過分析之後，與油紅染色的面積比例，數值也較更為接近。

d. 正常飲食餵養 8 週野生型小鼠 (正常組別-前期，影像處理後)



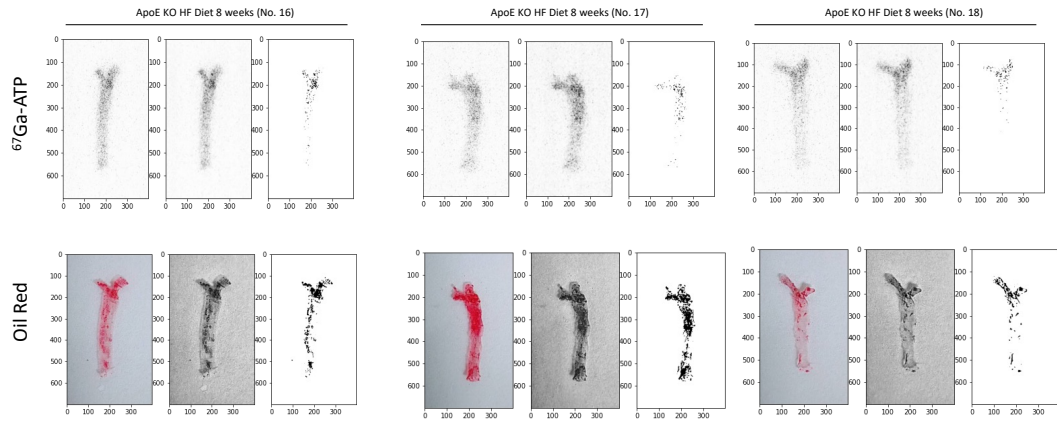
此組影像為正常小鼠後期血管影像，撇除斑塊形成的面積較不了裡這件事情外，放射自顯影術的特徵較為明顯，且與原始影像部分也更為清晰。

d. 正常飲食餵養 8 週 ApoE 基因剔除小鼠（輕微患病組別-前期，影像處理後）



此組別為病兆輕微組別的後期血管造影。這部分藉由影像處理後，斑塊特徵被有效提取出來，但是有些斑塊卻被消除了。這是為了清楚背景，現階段較合理的處理結果。但是，後續可以再思考是否可利用其他方式將影像雜訊與微小訊號更合理的分離。

e. 高脂飲食餵養 8 週 ApoE 基因剔除小鼠 (嚴重患病組別-前期 , 影像處理後)



此組為嚴重病兆的後期影像結果。可看出經特徵提取後的影像，放射自顯影術的結果相較於油紅染色的結果，斑塊特徵皆被提取出來，但是，斑塊面積放射自顯影術的結果比起油紅染色的結果較為減少。此部分亦是因為為了有效去除背景雜訊的後果，的確，在後續實驗應該思考是否可利用其他方式將影像雜訊與微小訊號更合理的分離。

D. 結論

本研究經由傳統影像處理技術，開發血管病變程度判斷工具，並顯示出高度的準確性及可靠性。藉由理論判斷，立定 Oil Red O Staining 為標準答案，透過專家標註不同病變程度區間結合數據、圖表及敘述性統計結果，成功顯示 Oil Red O Staining 對於不同階段的病變識別能力非常穩定，Autoradiography 則是於早期預測較為優秀，若後續加入更多樣本數，將能夠進一步的佐證兩者的差異及優劣勢。

肆、參考文獻

- 1 Sander, D., Winbeck, K., Klingelhofer, J., Etgen, T. & Conrad, B. Enhanced progression of early carotid atherosclerosis is related to Chlamydia pneumoniae (Taiwan acute respiratory) seropositivity. *Circulation* **103**, 1390-1395 (2001).
<https://doi.org/10.1161/01.cir.103.10.1390>
- 2 Su, T. C. *et al.* Hypertension status is the major determinant of carotid atherosclerosis: a community-based study in Taiwan. *Stroke* **32**, 2265-2271 (2001).
- 3 Liang, M. *et al.* Bioengineered H-Ferritin Nanocages for Quantitative Imaging of Vulnerable Plaques in Atherosclerosis. *ACS Nano* **12**, 9300-9308 (2018).
<https://doi.org/10.1021/acsnano.8b04158>
- 4 Stahle, M. *et al.* Evaluation of glucagon-like peptide-1 receptor expression in nondiabetic and diabetic atherosclerotic mice using PET tracer (68)Ga-NODAGA-exendin-4. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **320**, E989-E998 (2021).
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00465.2020>
- 5 Zhang, J., Han, R., Shao, G., Lv, B. & Sun, K. Artificial Intelligence in Cardiovascular Atherosclerosis Imaging. *J Pers Med* **12** (2022).
<https://doi.org/10.3390/jpm12030420>
- 6 Suri, J. S. *et al.* Cardiovascular/Stroke Risk Stratification in Parkinson's Disease Patients Using Atherosclerosis Pathway and Artificial Intelligence Paradigm: A Systematic Review. *Metabolites* **12** (2022).
<https://doi.org/10.3390/metabo12040312>
- 7 Jonas, R. *et al.* Relationship of age, atherosclerosis and angiographic stenosis using artificial intelligence. *Open Heart* **8** (2021). <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001832>
- 8 Abazid, R. M. *et al.* Prognostic value of coronary computed tomography angiography compared to radionuclide myocardial perfusion imaging in patients With coronary stents. *Front Cardiovasc Med* **10**, 1087113 (2023).
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1087113>
- 9 Romero-Farina, G. & Aguade-Bruix, S. Equilibrium radionuclide angiography: Present and future. *J Nucl Cardiol* **28**, 1315-1322 (2021).
<https://doi.org/10.1007/s12350-019-01876-9>
- 10 Wu, Y. W. *et al.* Diagnostic and Prognostic Implications of Exercise Treadmill and Rest First-Pass Radionuclide Angiography in Patients With Pulmonary Hypertension. *Clin Nucl Med* **42**, e392-e399 (2017).
<https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001720>
- 11 Hansen, M. N., Haarmark, C., Kristensen, B. & Zerahn, B. An Algorithm for Individual Dosage in Cadmium-Zinc-Telluride SPECT-Gated Radionuclide Angiography. *Diagnostics (Basel)* **11** (2021).
<https://doi.org/10.3390/diagnostics11122268>

- 12 Campos, R., Yung, G., Russo, R. & Mansberg, R. Dissecting Mycotic RCA Aneurysm Detected on 67Ga Scintigraphy. *Clin Nucl Med* **46**, 822-825 (2021). <https://doi.org/10.1097/RLU.00000000000003677>
- 13 Shah, S. *et al.* Prognostic significance of calcified plaque among symptomatic patients with nonobstructive coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* **21**, 453-466 (2014). <https://doi.org/10.1007/s12350-014-9865-9>
- 14 Chen, C. C., Lei, M. H., Hsu, Y. C., Chung, S. L. & Sung, Y. J. Apical hypertrophic cardiomyopathy: correlations between echocardiographic parameters, angiographic left ventricular morphology, and clinical outcomes. *Clin Cardiol* **34**, 233-238 (2011). <https://doi.org/10.1002/clc.20874>
- 15 Fallico, M. *et al.* Intravitreal aflibercept for the treatment of radiation-induced macular edema after ruthenium 106 plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **257**, 1547-1554 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00417-019-04347-6>
- 16 Jackson, T. L. *et al.* Evaluation of Month-24 Efficacy and Safety of Epimacular Brachytherapy for Previously Treated Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The MERLOT Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* **138**, 835-842 (2020). <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.2309>
- 17 Perna, G. P. *et al.* Amlodipine in ischaemic left ventricular dysfunction with mild to moderate heart failure. *Clin Drug Investig* **16**, 289-296 (1998). <https://doi.org/10.2165/00044011-199816040-00003>
- 18 Singh, A. D., Pabon, S. & Aronow, M. E. Management of radiation maculopathy. *Ophthalmic Res* **48 Suppl 1**, 26-31 (2012). <https://doi.org/10.1159/000339844>
- 19 Weisbord, S. D. *et al.* Prevention, incidence, and outcomes of contrast-induced acute kidney injury. *Arch Intern Med* **168**, 1325-1332 (2008). <https://doi.org/10.1001/archinte.168.12.1325>