

人工智能在毒性病理学中的应用

林 志^{1#}, 张 頔^{1#}, 李双星¹, 屈 哲¹, 霍桂桃¹, 高苏涛¹, 陈旭林¹, 张 勇¹, 柳风丽¹, 耿兴超¹, 吕建军^{2*}, 杨艳伟^{1*}

1. 中国食品药品检定研究院, 国家药物安全评价监测中心, 北京市重点实验室, 北京 100176

2. 湖北天勤鑫圣生物科技有限公司, 湖北 武汉 430207

摘 要: 毒性病理学是临床前药物安全性评价的重要组成部分。随着计算机科学的发展和全切片数字扫描切片技术的发展, 人工智能(AI)已经广泛应用于药物安全性评价领域, 也包括病理学的各个方面, 如诊断病理学、兽医诊断学、病理学研究、监管毒理学和病理学初级阅片及同行评议等。AI病理学平台的应用逐渐影响精准医学和个性化医学的未来发展。然而, 与其他重要的科学技术进步一样, AI在毒性病理学领域的实施和应用也面临巨大的挑战。通过简要综述数字病理学的发展、算法类型、AI在毒性病理学中的应用概况、AI的监管环境等, 以期AI在毒性病理学中的研究发展及广泛应用提供新的思路。

关键词: 临床前药物安全性评价; 毒性病理学; 人工智能; 数字病理学; 算法

中图分类号: R914.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2023)07-1603-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.07.026

Overview of applications of artificial intelligence in toxicologic pathology

LIN Zhi¹, ZHANG Di¹, LI Shuangxing¹, QU Zhe¹, HUO Guitao¹, GAO Sutao¹, CHEN Xulin¹, ZHANG Yong¹, LIU Fengli¹, GENG Xingchao¹, LYU Jianjun², YANG Yanwei¹

1. Beijing Key Laboratory, National Center for safety Evaluation of Drugs, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100176, China

2. Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd., Wuhan 430207, China

Abstract: Toxicologic pathology is an important part of preclinical safety evaluation of drugs. With the development of computer science and whole slide image scan technology, artificial intelligence (AI) has widely expanded into the field of safety evaluation of drugs, including all aspects of pathology, such as diagnostics pathology, veterinary diagnostics, pathological research, regulatory toxicology and pathology primary reads and peer review. The application of AI pathology platforms is now poised to truly impact the future of precision and personalized medicine. However, as with other critical technology advances, there are great challenges in the AI implementation and application of the toxicologic pathology. The development of digital pathology, the types of algorithms, the application of AI in toxicological pathology, and the regulatory environment of AI are briefly reviewed, so as to provide new ideas for the research, development and wide application of AI in toxicologic pathology.

Key words: preclinical safety evaluation of drug; toxicological pathology; artificial intelligence; algorithm

人工智能(AI)基于机器算法来预测或模拟人类在相同情况下会做什么^[1]。它是计算机科学发展

和超快速运算速度的必然产物,也是未来科技发展的

战略要点。深度学习是人工神经网络发展过程

中出现的一种特殊的机器学习方法,被认为是图像分析应用中最先进的技术之一。最常用的深度学习模型是卷积神经网络,具有局部特征抽象的能力,因此非常适合应用于计算机视觉领域^[2]。在药

收稿日期: 2023-01-28

基金项目: 中国食品药品检定研究院学科带头人课题项目(2021X2)

#共同第一作者: 林 志(1977—),女,研究员;研究方向为药物临床前安全性评价。E-mail:linzhi@nifdc.org.cn

张 頔(1982—),女,主管技师,研究方向为药物临床前安全性评价。E-mail:1374390958@qq.com

*共同通信作者: 杨艳伟(1981—),男,副主任技师,研究方向为药物临床前安全性评价。E-mail:yangyanwei@nifdc.org.cn

吕建军(1970—),男,主任药师,研究方向为药物临床前安全性评价。E-mail:lvjianjun@topgenebio.com

物安全性方面, AI的应用始于21世纪初, 包括预测细菌致突变以及钾离子通道 α 亚基(*KCNH2*基因)抑制等。随着计算机科学的快速发展, AI应用领域不断扩大, 算法模型也变得更加复杂, 并且与体内和体外方法集成, 一起应用于药物安全风险全评估过程。比如, 药物早期研发中的化合物数据库分析, 中期研发中的预测脱靶效应, 以及研发周期中的评估潜在致突变杂质和降解产物, 探索靶向药物、化疗药物和免疫关键抑制剂的治疗效应等^[3]。

毒性病理学是临床前药物安全性评价的重要组成部分。在过去的几十年中, 作为临床前药物安全性评价中的关键环节, 病理学检查建立了一套标准化的操作规程、相关指导原则和(或)行业标准。然而, 对于病理学家而言, 每项研究都需要对100~1 000张组织切片进行显微镜检查, 这是1项劳动密集而且耗时的工作, 尤其是大多数组织活器官缺乏与受试物相关的变化。AI和深度学习表现出极大的优势, 可帮助区别正常样本与异常样本, 因此毒性病理学家可以将时间主要花费在显微镜下评估异常标本的病变特征, 而不是评估正常组织。这将使病理学检查过程所需的时间减少, 有效地缩短了药物研发的时间^[4]。此外, AI和深度学习有助于减少实验室之间以及实验室内部人员对病变半定量分级的差异性。随着数字化病理切片扫描技术以及AI算法对图像特征提取的快速发展, 毒性病理学也从模拟方法过渡到数字方法^[5]。基于AI的深度学习算法可自动、高通量、全面地提取图像中的特征数据, 从而实现病理大数据的高层特征学习, 并通过组合低层特征形成更加抽象的高层特征或属性类别, 使特征表达得更加全面和客观^[6]。算法发展以及对组织病理学空间深入的观察, AI的病理学平台正成为影响未来精确医疗和个性化医疗的关键因素之一^[7]。本文从数字病理学的发展、算法类型、AI在毒性病理学的应用优势和挑战、AI相关的监管环境等方面进行阐述, 以期AI在毒性病理学中的研究发展提供新思路。

1 数字病理学的发展

数字病理学是使用全切片扫描仪对组织病理切片进行数字化处理, 并采用计算方法对这些数字化的切片图像进行分析。这种扫描仪在1999年问世, 但数字病理学的发展可以追溯到20世纪60年代。当时Prewitt和Mendelsohn发明了能从普通血液涂片的微观区域扫描简单图像^[8], 在保持空间和灰度关系的前提下, 将光学数据转换为光密度值矩

阵, 然后根据扫描图像中的信息, 识别不同细胞类型的存在。数字化病理学的关键组成部分是将玻片数字化为全玻片扫描。扫描仪的部件与显微镜的部件平行, 包括光源、载玻片台、物镜和高分辨率数码相机。图像通常沿载玻片的X、Y平面采集为一系列线段或图像模块, 然后数字拼接在一起以创建整个载玻片图像。这些图片或线以不同的分辨率存储在一切片的若干图像中, 这些图像被耦合在一起作为图像的金字塔, 这样可支持对超大文件的部分下载, 也可避免在显示器查看整个切片图像时放大或缩小时出现图像的滞后。扫描质量的最大决定因素之一是载玻片质量。整个载玻片扫描仪对载玻片制备缺陷的允许程度远远低于人类观察者, 切片中切面不平、组织折叠、压缩、撕裂、染色过度或染色不足、染色强度变化和批次变化都会影响扫描质量^[9-10]。

过去每个扫描仪品牌都以其制造商的专有文件格式生成图像, 因此拥有不同扫描仪机构之间的协作以及两者之间的切片图像数据交换受到阻碍。目前, 图像分析工作与特定文件格式的兼容性得到提高, 许多切片扫描仪可以接纳多种不同格式的文件, 大多数商业图像分析解决方案与扫描仪或文件格式无关。正在进行的数字病理学工作证实了采用国际医学数字成像和通信(DICOM)标准可兼容每种图像数据的采集、存储和查看。随着扫描技术的发展, 利用数字技术对病理图像进行数字化处理, 保留高质量的图像信息, 并结合数据库技术形成数字病理切片系统^[11]。数字病理学的出现, 打破了传统病理学在存储、保真性和检索等方面的局限, 病理专家们可以通过图像的浏览分析来完成病理切片的分析、诊断、远程传输等任务。

数字病理学发展中的重要里程碑是将数字病理学应用于病理的初级诊断。2014年, 大型兽医诊断公司(如美国爱德士生物技术公司)首次为其解剖病理服务采用了全数字化的工作流程。相较兽医, 人类医学对该类产品的监管更为严苛^[12]。直到2017年, 美国食品药品监督管理局(FDA)才批准了飞利浦数字扫描切片仪可用于人类标本初级诊断读取的数字病理学系统^[13]。随着数字扫描切片的广泛应用, AI技术在病理学科领域应用得到了快速发展。毒性病理学家对于数字病理学、图像分析工具和深度学习方法有了基本的理解, 而这种理解不仅使毒性病理学家可以有效地利用这些应用程序, 更为重要的是还能够影响并促进AI算法的开发和

进步。美国兽医病理学家学院(ACVP)将数字病理学纳入其战略计划,并成立了病理信息学教育委员会。此外,多年来欧洲的私立和公共联盟机构共同致力于发展创新药物倡议(IMI)项目中的数字病理学,将数字化、已经注释的上百万非临床和临床切片图像与元数据、其他诊断和研究终点联系起来,以确保所有利益相关方能够合理且合法地获得数据和算法。鉴于通用计算机视觉领域的突破性催化作用,IMI项目的输出将促进新一代数字病理学的长远发展^[7]。

值得注意的是,采用数字毒性病理学可能会改变传统的病理学实验室的工作流程,这将是1项具有挑战的任务。因此,在工作流程的设定中,应尽可能地减少预先分析变量对数字病理学及其下游图像分析的影响,使毒性病理学家能够在工作流程的关键性质量控制步骤发挥作用。这不但涉及组织、载玻片和染色质量的控制,也涵盖最终图像分析过程^[14]。随着AI、计算机视觉和深度学习的进步,利用各种算法模型解决非临床病理学研究中的病变诊断和病变定量分析,毒性病理学终将受益于数字病理学的发展。

2 常见的算法类型

由于深度学习方法不依赖于工程特征,并且可以直接从原始数据中学习表示形式,因此在数字病理学领域中得到了越来越多的应用。深度学习方法通常涉及1组具有相关类别标签的图像学习集(如肿瘤是良性,还是恶性)^[15],随后在未预先设定假设的情况下询问新的输入数据进行判读。这个过程涉及生成图像以及随后学习图像特征,从而将感兴趣的类别分离出来。相较于人工提取图像特征,基于深度学习的方法应用广泛,其结果的精度更高。因此,许多用以分析病理图像的深度学习模型或算法被开发和利用。

2.1 卷积神经网络(CNN)

CNN是迄今为止应用最广泛的深度学习算法,并已应用于各种病理图像分析^[15-17]。CNN是深层前馈网络,它包含多层,可从输入(如图像)中推断输出(通常是判定类别)。之所以这样命名就是因为CNN中存在多个卷积层,它们是CNN的组成模块。在CNN中,输入层和输出层之间的过滤器可从图像中学习和提取特征。CNN中的各层未完全连接,1层中的神经元仅与上1层的固定区域相互作用,而不是与所有神经元都存在相互作用。CNN中还含有池化层,其主要功能是缩小或减少特征的维

数。CNN的工作原理就是将图像分层解构为低层次的线索(如边缘、曲线或形状),然后将这些线索聚集以形成高阶结构关系,从而识别出感兴趣的特征。目前,基于CNN深度学习的方法已用于图像的检测和分割任务,可识别和量化细胞(如中性粒细胞、淋巴细胞和原始细胞)、组织学特征(如细胞核形态、有丝分裂像形态、基质和腺体结构),以及感兴趣的区域(如肿瘤及肿瘤周围区域)^[18-20]。

2.2 完全卷积网络(FCN)

另一种常见的深度学习模型就是FCN,缺少完全连接的层,仅包含卷积层的层次结构。与CNN采用局部信息进行全局预测不同,FCN可以从每个像素学习特征表示中学习。因此,有可能会检测到整个病理图像中稀疏出现的元素或特征。这个特点使得FCN可以进行像素级的预测,相较于CNN从整个图像中出现的重复特征中学习,这可能是FCN的优势^[21]。王娜等^[22]采用FCN提高了宫颈脱落细胞学筛查效率,尤其在检出异常细胞中展现出优势。

2.3 递归神经网络(RNN)

与CNN和FCN不同的是,RNN不仅局限于单个时间的数据进行分析,可以存储不同时间间隔或时间点的输入,并依次处理这些输入,即从离散的早期步骤中学习。RNN考虑了不同时间点的输入状态,因此表现出动态行为。长短期记忆网络(LSTM)是1种RNN,通过循环门的存在而得到增强,也就是CNN可以通过回顾延伸误差来完成学习任务^[23]。使用LSTM网络的优势在于该模型能够从每个补丁中学习,所有这些学习模式都被聚合以生成患者水平预测。有研究表明,LSTM网络预测性能的平均曲线下面积(AUC)值为0.69,高于组织学分级的预测性能,其平均AUC值为0.57,以及3位病理学家视觉风险评估预测,其平均AUC值为0.58^[24]。RNN方法的潜在用途就是对不同时间点获得的组织图像进行分析,可评估患者的预后或病变转归。

2.4 生成式对抗网络(GAN)

除了CNN外,基于GAN的方法在数字病理学的深度学习中显示出越来越广阔的应用前景,包括特征分割和染色转移。GAN的工作原理是同时实现2个神经网络,它们彼此竞争。1个神经网络是生成器,从输入网络的训练样本生成合成数据,而第2个神经网络则评估生成的数据与原始数据之间的一致性。GAN的目标是降低第2个网络的分类错

误程度,使生成的图像更接近原始图像。基于GAN的方法也可应用于训练深度学习,以实现样本图像中特殊染色或免疫组化中某抗原表达的自动评分^[25-26]。这种方法有助于减少必要的病理学家注释的数量,从而弥补活检标本中组织的不足。

3 AI在毒性病理学中的应用

AI技术在医学领域中最成功的应用就是影像学、病理学和皮肤学的图像分析。病理诊断是多种疾病诊断的金标准,病理学家通过评估标本的大小、形状、有丝分裂象、颜色和纹理等属性进行诊断决策。病理切片是二维医学图像,是典型的结构化数据,是AI深度学习的绝佳应用场景。算法模块的构建促使AI方法成为更全面的工具,可用于整个研究或者整个数字数据库中。尽管目前国内缺乏毒性病理学AI的应用研究,但是国外研究者在毒性病理学领域的多个方面进行了AI应用的探索。Kuklyte等^[27]证明了多融合CNN在非临床病理研究中对于确定病变和定量病变具有重要的应用价值,证实毒理病理学可将这些算法模型用于特定目的检测或者一般异常检测。

毒性病理学家在工作中最常面临的问题是认识正常的背景性病变,其中很多病变都是与动物种属、品系、性别和年龄有关。AI和深度学习可帮助区别正常样本与异常样本,并且有助于减少实验室之间以及实验室内部人员对病变半定量分级中的差异性。有研究表明,AI和深度学习技术可以减少或消除毒性病理学家在描述镜下病变时约10%的评估误差或不一致率^[3-4]。因此目前很多公司在研发一些深度学习算法,期望能通过算法预测切片是“正常”或“异常”。尽管这些算法需要进一步验证,尤其是在大型组织数据集和临床前样本中进行分类标识和验证,但是预期在未来这些深度学习算法可以用于非临床前毒性研究中常见特定病变的自动分类。目前的研究表明,深度学习模型可对不同的正常或无疾病大鼠组织进行自动分类,其准确率约为94.7%~98.3%^[28]。该算法是正常大鼠组织上进行训练的深度神经网络,使用统一流形逼近与投影(UMAP)对模型特征的学习进行研究,不但揭示了单个组织的相干簇,还揭示了与未注释或训练的组织学意义结构相对应的亚簇。

除了对正常组织的识别,深度学习算法在毒性病理学研究中的优秀已经显示出良好的应用前景,可以支持病变的定量分析。毒性病理学家在研究中需要对某一组织学发现或者某一亚结构确定病

变诊断、阈值或半定量的评分模式。深度学习算法可以帮助病理学家在研究内部和研究之间保持一致性。例如,与传统的图像分析不同,CNN可以在数字化肾脏切片中精确地检测和分割肾小球。有研究者应用深度学习算法对糖尿病肾病小鼠模型中每个肾小球的系膜基质沉积进行定量分析^[29]。此外,深度学习算法还可应用于Masson三色染色切片中肾脏渐至纤维化的定量,结果表明间质纤维化与肾脏的临床病理数据具有一定的关联性^[30]。2018年,Penttinen等^[31]开发了深层CNN算法,用于计算小鼠黑质中的酪氨酸羟化酶免疫反应神经元。该算法的性能与人类观察者相当,结果与之前公布的基于无偏差体式学的估计值相关。在卵巢病理学研究中,研究者采用深度学习网络生成的算法,在标准HE染色玻片上快速确定大鼠的卵巢黄体,其准确性与病理学家的金标准评估相当。之后,在5项大鼠毒性研究中进行了测试,结果表明开发的算法不仅可以在所有研究中准确地枚举黄体,而且还可以在有和无生殖毒性的研究中显示出不同的趋势^[32]。睾丸生精小管分期的组织病理学评估是检测精子发生异常最敏感的方法。有人开发了自动化算法,可以识别每个生精小管的生精阶段,从而使毒性病理学家可以快速计算各阶段频率,从而准确评估睾丸毒性^[33]。此外,1种深度学习模型可将猕猴胸骨骨髓中的造血细胞与其他胸骨组织区分开,通过自动识别和计数骨髓造血细胞,评估药物对骨髓的毒性作用,从而支持毒性病理学诊断^[34]。

除了应用于诊断,人工神经网络(ANNs)还能应用于提取肿瘤和非肿瘤病变的差异性形态特征。Olsen等^[35]采用CNN算法用以区别结节状基底细胞癌、真皮巢和皮脂腺角化,诊断的正确率可超过99%。Hattel等^[36]使用两阶段监督图像算法识别正常组织和特定组织病变,对急性化脓性肺部炎症、正常肾脏、慢性肾脏炎症、正常脾脏、急性化脓性脾脏炎症、正常肝脏、急性化脓性肝脏炎症和急性肝脏坏死进行分类诊断,正确率在84%~95%。Awaysheh等^[37]应用深度学习方法改进了猫小肠疾病结构化组织病理学的自动分类,对60只猫(来源于3个不同组别:炎症性肠病、消化道淋巴瘤和正常小肠)采用结构化和非结构化报告比较了3种算法的诊断精确度。结果表明,基于非结构化信息模型可以实现更高的诊断准确率。通过深度学习方式添加自由文本特征(如浆细胞数量)有助于识别结

构化组织病理学数据的候选显微特征。

另1项具有挑战性的研究,就是整合组织病理学变化、临床病理学变化和基因变化以及临床数据的大型数据集,采用稳健的深度学习算法来研究药物相关毒性的机制。随着全切片数字扫描(WSIs)的自动图像分析在非临床毒理学研究中越来越普遍,AI和深度学习也逐渐得以应用。2018年,采用自动图像分析方法对17项非临床研究的576只SD大鼠胸骨骨髓中的骨髓细胞进行量化分析,这种自动化方法比手动的骨髓消耗计数评分方法更快、更灵敏^[38]。肾脏精确医学项目中提出可应用深度学习的方法来发现未知的组织病理学特征。这些发现将与蛋白质组学、转录组学、基因组学、脂质组学、代谢组学和临床参数分析提供的广泛数据相结合,以便更好地描述病变、调整治疗,确定新的药物靶点和生物标志物^[39]。

4 AI用于病理诊断的监管

AI在病理学中的应用还处于起步阶段,因此目前对于病理学AI的监管仍然是非常具有挑战性的工作。AI和深度学习软件在良好实验室规范(GLP)评估中使用的监管指南是基于一般GLP法规的验证原则,如国际人用药品技术要求协调理事会(ICH)所概述的用于验证分析程序的方法^[40],或者是美国制药研究和制造商协会确定的创建生物标志物和诊断的证据标准方法^[41]。通常而言,包括定义参数、分析准确度和精密度、检测和定量限、线性范围和稳健性。试验必须可信,可与药理学作用或机制相关,或者与疾病和毒性效应结果相关。除了满足分析验证的基本原则之外,监管还应考虑国际医疗器械监管机构论坛及医疗器械工作组指南中提出的临床上使用软件作为医疗器械的评估原则,以及遵循处理图像数据的医学数字成像和通信(DICOM)标准^[42]。

国际DICOM标准是医学图像信息传输、存储、检索、打印、处理和显示的国际标准。DICOM基础标准委员会定期召开会议,审核31个DICOM工作组的任务输出,并确定可能影响医学图像成像信息完整的趋势和预测变化。该组织的基本目标就是制定标准,以实现医疗成像设备和其他信息技术系统之间的数字信息交换。值得注意的是,病理学诊断医学成像也属于该DICOM标准范畴。数字病理学遵循DICOM标准,可以促进跨学科协作,使用不同系统的科学家和医学专业人员能够轻松访问相同的信息和数据,而无需重新格式化以实现系统兼

容性,这样能避免数据丢失。这对于AI和深度学习的成功至关重要。因此,兽医和毒性病理学家在广泛使用与AI和深度学习应用相关的数字图像采集时,需确保全切片扫描仪生成符合DICOM标准的图像,并且个人接入通信系统(PACS)用户可以导入和查看文件。总之,随着AI技术及其应用的不断发展,也推动了医学成像数据信息交换的标准化,DICOM的重要性和影响力在不断增长^[3, 42]。

此外,电子病理数据的大量使用中如何确保数据质量、可靠性以及GLP遵循性等也是毒性病理专家们面临的挑战。因此,在监管框架下使用数字病理学工具,比如全切片数字扫描技术等,还需要满足以下3点要求^[43]。第一,病理学家必须证明技术限制得到充分管理。信息技术基础设施得到保障,包括高分辨率数字化图像和相应元数据的存储容量以及足够的数据安全管理流程。第二,数字扫描切片图像的分辨率应该满足病理学评估和(或)同行评议。第三,计算机显示屏幕的质量得到保障,包括颜色保真性或均匀性、位深度、亮度、分辨率或像素间距和刷新频率等,以满足精细结构和诊断特征正确而且可视。尽管目前没有在法规上定义全切片扫描数字化使用的充分条件,如扫描放大倍数、可接受的焦点、多个维度使用中的数量和间距等,但是监管部门在接受数字病理数据的应用中仍会遵循上述讨论的几点基本要求。并且,数字切片扫描仪作为主要的硬件设备,在遵循GLP法规中需要进行仪器设备的3Q认证,即安装确认(IQ)、运行确认(OQ)和性能确认(PQ)^[44]。总而言之,数字病理学系统与任何其他GLP计算机系统一致,需遵循相同的法规要求,包括经过充分验证的系统和方法以及试验数据质量保证,经过充分培训的技术人员、适当的程序以及合格的硬件和基础设施。

5 结语

随着显微图像数字化技术的发展,数字病理学的应用已经延伸到病理学的所有领域,包括人类临床诊断和非临床安全性研究。全切片数字化促进图像的自动化分析技术的发展,利用这些工具可帮助病理学家们完成视觉上的量化任务。总之,病理学得益于计算机视觉以及分析算法的实时进步。高质量和一致性的病理数据注释对于算法和模型的开发至关重要,如果实现这一点,AI可以帮助病理学家从繁琐的阅片任务中解脱出来,并能增加病理评级系统的一致性,相对于之前的半定量评估增加了定量维度,以及通过突出图像的特定区域促使

病理学家进一步审阅来支持诊断决策。

AI的进步一日千里,已经证实基于AI的组织评估可以与病理学家的评估相当或者优于病理学家的评价,尤其是AI深度学习在毒性病理学工作的驱动效率和再现性方面具有极大的优势,但是目前深度学习应用于数字病理学仍存在很多的挑战。比如,对于分类任务,计算机准确识别特定类别所需的文本或图像受到单个放大倍数训练的限制。其次,某些微观变化的类别(如肺增生与腺瘤)比其他类别的差异微小,或者同类别肿瘤个体间存在异质性,这可能会导致分类时注释不确定。再者,毒性病理学也会存在极罕见的案例,这些案例很难获得足够多数量,从而导致深度学习训练集的数据不足^[5,45]。

目前,中国毒性病理学家都在致力于推进行业内AI技术的应用,笔者认为从以下几个方面推动技术的发展:首先,标准化精准病理图像数据的标注是AI技术发展的基石。基于国内药物研发的蓬勃发展,建立公开共享的毒性病理图像数据库将成为未来开发病理诊断AI算法研发的必要前提。其次,AI算法技术的开发以及迁延转化运用,尤其是提高深度学习算法模型的泛化能力,可能是加快毒性病理学AI技术应用的重要途径。最后,深度学习模型的特征提取算法主要依赖于计算机专家,而病理图片的标注则依赖医学专家,不同知识背景人员在沟通时出现理解偏差,造成开发过程的障碍。尤其是当前AI病理诊断系统的研发主要依赖于计算机专家,是以提升算法的准确性为目的,而病理专家多数情况下只是数据的标注工作,并未真正深入了解深度学习提取图像特征的过程,这使得算法团队开发的新模型不能真正解决医学关键问题。因此,只有不同学科和专业知识的交叉、融合,才能实现不同领域的知识整合,激发创新思维,推动AI技术在毒性病理学中的实际应用。

总之,尽管现阶段AI在毒性病理领域的应用存在一些挑战,但是病理学家的专业评估完全被计算机取代还需要在模型构建和算法开发进行更深入、更广泛地研究。当计算机科学发展与医药卫生专业之间越来越紧密关联后,将有可能最终改变现有的病理学工作流程,有助于毒性病理学数据的定量、可分析和预测性,为毒性病理学学科的发展带来新的机遇。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Colom R, Karama S, Jung R E, et al. Human intelligence and brain networks [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2010, 12 (4): 489-501.
- [2] Janowczyk A, Madabhushi A. Deep learning for digital pathology image analysis: A comprehensive tutorial with selected use cases [J]. *J Pathol Inform*, 2016, doi: 10.4103/2153-3539.186902.
- [3] Smith G F. Artificial intelligence in drug safety and metabolism [J]. *Methods Mol Biol*, 2022, doi: 10.1007/978-1-0716-1787-8_22.
- [4] Turner O C, Aeffer F, Bangari D S, et al. Society of toxicologic pathology digital pathology and image analysis special interest group article: Opinion on the application of artificial intelligence and machine learning to digital toxicologic pathology [J]. *Toxicol Pathol*, 2020, 48(2): 277-294.
- [5] Turner O C, Knight B, Zuraw A, et al. Mini review: The last mile-opportunities and challenges for machine learning in digital toxicologic pathology [J]. *Toxicol Pathol*, 2021, 49(4): 714-719.
- [6] Ching T, Himmelstein D S, Beaulieu-Jones B K, et al. Opportunities and obstacles for deep learning in biology and medicine [J]. *J R Soc Interface*, 2018, doi: 10.1098/rsif.2017.0387.
- [7] Aeffer F, Sing T, Turner O C. Special issue on digital pathology, tissue image analysis, artificial intelligence, and machine learning: Approximation of the effect of novel technologies on toxicologic pathology [J]. *Toxicol Pathol*, 2021, 49(4): 705-708.
- [8] Pantanowitz L, Valenstein P N, Evans A J, et al. Review of the current state of whole slide imaging in pathology [J]. *J Pathol Inform*, 2011, doi:10.4103/2153-3539.83746.
- [9] Janowczyk A, Zuo R, Gilmore H, et al. HistoQC: An open-source quality control tool for digital pathology slides [J]. *JCO Clin Cancer Inform*, 2019, doi: 10.1200/CCI.18.00157.
- [10] Taqi S A, Sami S A, Sami L B, et al. A review of artifacts in histopathology [J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2018, 22 (2): 279.
- [11] Clunie D A. DICOM Format and protocol standardization-a core requirement for digital pathology success [J]. *Toxicol Pathol*, 2020, 49(4): 738-749.
- [12] Schumacher V L, Aeffer F, Barale-Thomas E, et al. The application, challenges, and advancement toward regulatory acceptance of digital toxicologic pathology: Results of the 7th ESTP international expert workshop [J]. *Toxicol Pathol*, 2020, 49(4): 720-737.
- [13] Evans A J, Bauer T W, Bui M M, et al. US Food and

- Drug Administration approval of whole slide imaging for primary diagnosis: A key milestone is reached and new questions are raised [J]. Arch Pathol Lab Med, 2018, 142(11): 1383-1387.
- [14] Bradley A E, Cary M G, Isobe K, et al. Proof of concept: The use of whole-slide images (WSI) for peer review of tissues on routine regulatory toxicology studies [J]. Toxicol Pathol, 2021, 49(4): 750-754.
- [15] Ehteshami B B, Mullooly M, Pfeiffer R M, et al. Using deep convolutional neural networks to identify and classify tumor-associated stroma in diagnostic breast biopsies [J]. Mod Pathol, 2018, 31(10): 1502-1512.
- [16] Haenssle H A, Fink C, Schneiderbauer R, et al. Man against machine: Diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists [J]. Ann Oncol, 2018, 29(8): 1836-1842.
- [17] Sheikhzadeh F, Guillaud M, Ward R K. Automatic labeling of molecular biomarkers of whole slide immunohistochemistry images using fully convolutional networks [J]. Plos One, 2018, 13(1): e0190783. doi: 10.1371/journal.pone.0190783.
- [18] Zhao J W, Zhang M S, Zhou Z H, et al. Automatic detection and classification of leukocytes using convolutional neural networks [J]. Med Biol Eng Comput, 2017, 55(8): 1287-1301.
- [19] 严丹丹, 尹修恒, 阎红琳, 等. 基于深度学习的胃黏膜上皮病变病理诊断模型研究 [J]. 诊断病理学杂志, 2022, 29(12): 1097-1110.
- Yan D D, Yin X H, Yan H L, et al. Pathological diagnosis model of gastric epithelial lesions based on deep learning [J]. J Diag pathol, 2022, 29(12): 1097-1110.
- [20] 王秀红, 陈皇, 宋志刚, 等. 基于乳腺病理组织学的HER2智能预测 [J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(4): 344-348.
- Wang X H, Chen H, Song Z G, et al. HER2 intelligent prediction based on breast histopathology [J]. Chin J Pathol, 2021, 50(4): 344-348.
- [21] Bera K, Schalper K A, Rimm D L, et al. Artificial intelligence in digital pathology - new tools for diagnosis and precision oncology [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2019, 16(11): 703-715.
- [22] 王娜, 王悦, 冯琦慧, 等. 多流卷积神经网络细胞分类算法在宫颈脱落细胞学诊断中的价值 [J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(6): 416-419.
- Wang N, Wang Y, Feng Q H, et al. Multi-stream convolutional neural networks (MS-CNN) classification algorithm in cervical cytology [J]. Prog Obstet Gynecol, 2021, 30(6): 416-419.
- [23] Hochreiter S, Schmidhuber J. Long short-term memory [J]. Neural Comput, 1997, 15(9): 1735-1780.
- [24] Bychkov D, Linder N, Turkki R, et al. Deep learning based tissue analysis predicts outcome in colorectal cancer [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 3395.
- [25] Zhang X, Cornish T C, Yang L, et al. Generative adversarial domain adaptation for nucleus quantification in images of tissue immunohistochemically stained for Ki-67 [J]. JCO Clin Cancer Inform, 2020, 4: 666-679.
- [26] Moghadam A Z, Azarnoush H, Seyyedsalehi S A, et al. Stain transfer using generative adversarial networks and disentangled features [J]. Comput Biol Med, 2022, doi: 10.1016/j.compbimed.2022.105219.
- [27] Kuklyte J, Fitzgerald J, Nelissen S, et al. Evaluation of the use of single and multi-magnification convolutional neural networks for the determination and quantitation of lesions in nonclinical pathology studies [J]. Toxicol Pathol, 2021, 49(4): 815-842.
- [28] Hoefling H, Sing T, Hossain I, et al. HistoNet: A deep learning-based model of normal histology [J]. Toxicol Pathol, 2021, 49(4): 784-797.
- [29] Kannan S, Morgan L A, Liang B, et al. Segmentation of glomeruli within trichrome images using deep learning [J]. Kidney Int Rep, 2019, 4(7): 955-962.
- [30] Kolachalama V B, Singh P, Lin C Q, et al. Association of pathological fibrosis with renal survival using deep neural networks [J]. Kidney Int Rep, 2018, 3(2): 464-475.
- [31] Penttinen A M, Parkkinen I, Blom S, et al. Implementation of deep neural networks to count dopamine neurons in substantia nigra [J]. Eur J Neurosci, 2018, 48(6): 2354-2361.
- [32] Hu F Y, Schutt L, Kozlowski C, et al. Ovarian toxicity assessment in histopathological images using deep learning [J]. Toxicol Pathol, 2020, 48(2): 350-361.
- [33] Creasy D M, Panchal S T, Garg R, et al. Deep learning-based spermatogenic staging assessment for hematoxylin and eosin-stained sections of rat testes [J]. Toxicol Pathol, 2021, 49(4): 872-887.
- [34] Smith M A, Westerling-Bui T, Wilcox A, et al. Screening for bone marrow cellularity changes in cynomolgus macaques in toxicology safety studies using artificial intelligence models [J]. Toxicol Pathol, 2021, 49(4): 905-911.
- [35] Olsen T G, Jackson B H, Feeser T A, et al. Diagnostic performance of deep learning algorithms applied to three common diagnoses in dermatopathology [J]. J Pathol Inform, 2018, doi: 10.4103/jpi.jpi_31_18. eCollection.
- [36] Hattal A, Monga V, Srinivas U, et al. Development and evaluation of an automated histology classification

- system for veterinary pathology [J]. J Vet Diagn Invest, 2013, 25(6): 765-769.
- [37] Awaysheh A, Wilcke J, Elvinger F, et al. Identifying free-text features to improve automated classification of structured histopathology reports for feline small intestinal disease [J]. J Vet Diagn Invest, 2018, 30(2): 211-217.
- [38] Kozlowski C, Brumm J, Cain G. An automated image analysis method to quantify veterinary bone marrow cellularity on H&E sections [J]. Toxicol Pathol, 2018, 46(3): 324-335.
- [39] Caestecker M D, Harris R. Translating knowledge into therapy for acute kidney injury [J]. Semin Nephrol, 2018, 38(1): 88-97.
- [40] International Council for Harmonization. Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2(R2). [EB/OL]. (1995-06-01) [2022-03-31]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q2r2-validation-analytical-procedures-step-2b_en.pdf.
- [41] Altar C A, Amakye D, Bounos D, et al. A prototypical process for creating evidentiary standards for biomarkers and diagnostics [J]. Clin Pharmacol Ther, 2008, 83(2): 368-371.
- [42] US Food and Drug Administration. Software as a Medical Device (SAMD): Clinical Evaluation. Guidance for industry and food and drug administration staff [EB/OL]. (2016-10-14) [2017-12-08]. <https://www.fda.gov/media/100714/download>.
- [43] Gauthier B E, Gervais F, Hamm G, et al. Toxicologic pathology forum: Opinion on integrating innovative digital pathology tools in the regulatory framework [J]. Toxicol Pathol, 2019, 47(4): 436-443.
- [44] Jacobsen M, Lewis A, Baily J, Fraser A, et al. Utilizing whole slide images for the primary evaluation and peer review of a GLP-compliant rodent toxicology study [J]. Toxicol Pathol, 2021, 49(6): 1164-1173.
- [45] Rudmann D, Albretsen J, Doolan C, et al. Deep learning artificial intelligence algorithms to verify *N*-nitroso-*N*-methylurea and urethane positive control proliferative changes in Tg-RasH2 mouse carcinogenicity studies [J]. Toxicol Pathol, 2020, doi:10.1177/0192623320973986.

[责任编辑 李红珠]