

## 应用深度学习卷积神经网络识别小鼠胃鳞状细胞癌

林志<sup>1#</sup>, 任禹珂<sup>1#</sup>, 赵永田<sup>2</sup>, 杨艳伟<sup>1</sup>, 李双星<sup>1</sup>, 屈哲<sup>1</sup>, 霍桂桃<sup>1</sup>, 耿兴超<sup>1\*</sup>, 张頔<sup>1\*</sup>,

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. 美国 Indica 数字病理实验室, 新墨西哥州 87114

**摘要:** 目的 拟通过深度学习技术, 建立小鼠胃鳞状细胞癌辅助诊断模型, 以提高病理诊断的准确性和一致性。方法 收集致癌性研究中小鼠胃鳞状细胞癌组织93例和正常小鼠胃组织56例, 扫描成数字切片后, 进行半自动化数据标注。对所有数据进行组织提取、伪影去除以及良性上皮区域剔除等预处理后, 按照8:1:1的比例随机分为训练集、验证集和测试集。基于HALO AI平台构建DenseNet算法模型用以识别胃鳞状细胞癌区域和非鳞状细胞癌区域。采用精确率(Pr)、召回率(Re)及F1-Score对构建的算法模型进行性能评估。结果 构建的DenseNet算法模型在测试集中的总体Pr为0.904, 召回率为0.929, F1-Score为0.916。结论 建立的DenseNet算法模型对于辅助诊断小鼠胃鳞状细胞癌具有良好的应用前景。

**关键词:** 非临床药物安全性评价; 毒性病理学; 人工智能; 深度学习; 胃鳞状细胞癌

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)08-1687-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.08.003

## Application of deep learning convolutional neural networks to identify gastric squamous cell carcinoma in mice

LIN Zhi<sup>1</sup>, REN Yuke<sup>1</sup>, ZHAO Yongtian<sup>2</sup>, YANG Yanwei<sup>1</sup>, LI Shuangxing<sup>1</sup>, QU Zhe<sup>1</sup>, HUO Guitao<sup>1</sup>, GENG Xingchao<sup>1</sup>, ZHANG Di<sup>1</sup>

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

2. Indica Labs, Inc. 8700 Education Pl, Albuquerque, NM 87114, USA

**Abstract: Objective** To establish a assisted diagnosis model for mouse gastric squamous cell carcinoma, by implementing deep learning technology to improve the accuracy and consistency of pathological diagnosis. **Methods** A total of 93 cases of gastric squamous cell carcinoma tissue and 56 cases of normal mouse gastric tissue were collected form a carcinogenicity study. After scanning into digital slide images, semi-automated data annotation was performed. After preprocessing all data with tissues detection, artifact removal, and benign epithelial region removal, they were randomly divided into training set, validation set, and test set at a ratio of 8 : 1 : 1. Construct a DenseNet algorithm model based on the HALO AI platform to identify areas of gastric squamous cell carcinoma and non-squamous cell carcinoma. Evaluate the performance of the constructed algorithm model using precision, recall, and F1-score. **Results** The overall accuracy, recall and F1 score of the DenseNet algorithm model in the test set were 0.904, 0.929 and 0.916, respectively. **Conclusion** The DenseNet algorithm model established in this study has good application prospects for assisting diagnosis of gastric squamous cell carcinoma in mouse.

**Key words:** non-clinical safety evaluation of drug; toxicologic pathology; artificial intelligence; deep learning; gastric squamous cell carcinoma

人工智能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。人工智能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<sup>[1]</sup>。病理切片是一

收稿日期: 2024-04-11

基金项目: 中检院学科带头人课题(2021X2); 药品监管科学全国重点实验室课题(2023SKLDRS0127)

#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

任禹珂(1995—),女,研究生,研究方向为药物临床前安全性评价。E-mail: 874873467@qq.com

\*通信作者: 耿兴超(1978—),男,研究员,研究方向为药物临床前安全性评价。E-mail: gengxch@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

种典型的结构化数据,是人工智能深度学习的绝佳应用场景。基于人工智能的机器学习算法可自动地、高通量地、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。随着算法发展,人工智能的病理学诊断技术正成为影响未来精确医疗的关键因素之一<sup>[2-3]</sup>。

毒性病理学评价是药物安全性评价中的关键环节,也是确定药物致靶器官损伤的重要依据。然而,我国毒性病理学科起步晚,评价水平落后,直接影响和制约了我国创新性药物研发和安全性评价的能力。2016—2017年数字化全切片扫描技术与人工智能技术的快速发展促进了病理学科发展。目前,国外毒性病理学领域已经建立了多种人工智能模型,用以解决毒理学中的相关任务<sup>[4]</sup>,比如肝细胞肥大<sup>[5-6]</sup>、视网膜毒性评价<sup>[7]</sup>,进行性心脏病(PCM)评分<sup>[8]</sup>等。因此,人工智能算法模型可以为药物非临床研究中病理学家提供决策支持。

小鼠是致癌性研究常用的啮齿类动物,恶性肿瘤的发生率组间差异是评估药物致癌性的重要依据之一<sup>[9]</sup>。小鼠前胃的鳞状上皮可发生鳞状细胞癌<sup>[10]</sup>,病理学家对形态学的诊断是判定肿瘤的金标准。近年来,深度学习在人类胃癌病例领域的应用研究较多,比如基于U-Net的胃癌图像分割<sup>[11]</sup>,基于典型的AlexNet网络提取图片信息识别胃癌<sup>[12]</sup>,基于动态对比增强核磁共振成像联合免疫组化的机器学习分类算法可以对胃癌中CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>肿瘤浸润淋巴细胞表达准确预测<sup>[13]</sup>等。尽管目前毒性病理领域还未见相关人工智能应用辅助诊断胃癌的报道,但应用卷积神经网络算法应用于非临床药物安全性评价中胃癌的辅助诊断,将有望减少病理学家因经验及认识水平不足带来的误诊和漏诊,提高毒性病理学诊断的一致性和准确性。

本研究采用深度学习卷积神经网络中的DenseNet算法,构建小鼠胃鳞状细胞癌的辅助诊断模型,并对模型的性能及应用可行性进行分析,以支持致癌性研究中病理学评价,为人工智能技术在药物安全评价领域的应用提供数据支持。

## 1 材料和方法

### 1.1 数据来源

本研究的小鼠胃组织标本来源于中国食品药品检定研究院药物安全性评价研究所的小鼠致癌性研究项目(N2018066),共93例诊断为胃鳞状细胞癌组织,56例诊断为正常胃组织。胃鳞状细胞癌和正常的组织切片均由2位具有兽医病理学资格认

证的病理学家诊断。

### 1.2 胃鳞状细胞癌的诊断标准

依据《大鼠和小鼠病理变化术语及诊断标准的国际规范》<sup>[14]</sup>,胃鳞状细胞癌的诊断标准主要包括:(1)外生性和(或)内生性生长方式;(2)单个肿瘤细胞或者小簇肿瘤细胞突破基底膜;(3)细胞分化缺失,有间变;(4)可侵袭黏膜下层、肌层和浆膜;(5)分化良好型:形态接近正常的鳞状上皮伴有不规则结构的乳头体,中央常常显示中央过度角化灶(角化珠);在侵袭区域可见大量不同角化程度的多角形和多形性细胞;(6)分化差型(间变型):实体片状分布或条索状排列的梭形细胞,导致其呈现不同程度的促纤维增生性特征;可能难以辨认角化;(7)细胞可显示不同的大小(通常比正常细胞大)和形状;核深染、体积增大且含有明显的核仁;(8)较多核分裂象;(9)可转移至腹腔、区域淋巴结或者肺。所有组织样本剔除了胃鳞状上皮增生、胃乳头状瘤等良性增生性病变。

### 1.3 病理图像数据标注

为了建立自动化肿瘤识别的深度学习模型,由2位病理学家使用HALO AI组织病理图像分析系统(V3.6.4134, Indica Labs, Inc., Albuquerque, NM)对部分样本中肿瘤区域(胃鳞状细胞癌)和非肿瘤区域(空白区域以及间质成分)进行手动标注。随后使用HALO AI DenseNet模型进行训练,其中Resolution设置为 $0.5 \mu\text{m} \cdot \text{pixel}^{-1}$ ,直至Cross-Entropy收敛至0.1后,停止模型的训练。然后通过训练好的模型对全组织切片进行分析,并由病理专家目视确认分析结果。在自动识别区域被错误识别的情况下,这些区域被纠正或适当注释。该流程能够自动地对肿瘤区域进行初步识别,极大地减少病理学家图像标注的负荷。随后,采用DenseNet AI V2法构建新的分类器,即红色(肿瘤)、绿色(坏死或间质)、蓝色[others(空白)]。分类完成后自动将肿瘤组织进行分割并将组织边界生成相应的注释区域。根据分类结果标记,2位病理学家(审核人员)对肿瘤区域进行人工精细修订。整个组织碎片被指定为彩色数字标签,胃鳞状细胞癌为红色数字标签,坏死或间质成分为绿色数字标签,空白区域为蓝色数字标签。

### 1.4 算法模型构建

**1.4.1 数据预处理** 所有149个组织样本均采用数字切片扫描仪(NanoZoomer C13210-60,日本)以放大倍数为40进行扫描,并将数据导入含32核心2.9

GHz 英特尔 Xeon 处理器 6226R 芯片和 Nvidia Quadro RTX6000 显卡的计算机中。首先,应用 HALO AI 提供的预置数据库的算法模型(Tissue Detection-BF),识别图像中的玻片背景及组织区域。之后,基于 Slide QC 算法模型,对图像进行二分类,识别组织中存在的气泡、灰尘、碎片、褶皱、脱焦和笔迹等,完成对所有图像的质控。然后,应用 HALO AI 图像分析软件中的 DenseNet AI 算法模型,收集包含良性上皮和非良性上皮的组织切片图像数据,确保数据集中每个样本都有明确的标签,提示其是否为良性上皮。利用算法模型对数据进行预处理和标注,确保图像质量和标签准确性。标注好的标注区域导入 DenseNet AI 算法模型进行算法训练,在训练过程中调整 Cross-Entropy, Iteration 等参数优化模型算法。通过上述处理,HALO-AI 算法模型可识别组织切片中的良性上皮组织区域,剔除良性上皮。

**1.4.2 构建识别肿瘤区域的算法模型** 将本研究中 149 例样本分为训练集、验证集和测试集,采用 8:1:1 的划分比例,随机抽取 119 例(80%)进入训练组(胃鳞状细胞癌 75 例,正常胃组织 44 例),15 例(10%)进入测试组(胃鳞状细胞癌 10 例,正常胃组织 5 例),15 例(10%)进入验证组(胃鳞状细胞癌 10 例,正常胃组织 5 例)。在 HALO AI 平台中使 DenseNet AI(Plugin)深度学习算法模型,用于识别组织中的肿瘤区域及非肿瘤区域。其中 DenseNet 是一种密集连接的深度神经网络结构,它可最大程度地促进信息流动和特征重用,在 DenseNet AI 中,每个层都连接到了前面所有层的输出,从而使得模型可以更好地利用之前层的特征,从而提高了模型的准确性。本研究中构建的 DenseNet AI 算法模型在  $1 \mu\text{m}\cdot\text{pixel}^{-1}$  的图像分辨率下进行训练,使用标注的数据集对模型进行训练。使用验证集评估模型的性能,调整模型参数以避免过拟合。在独立的测

试集上评估模型的最终性能。

## 1.5 算法模型的性能评估

本研究构建的算法共经过 46 600 次迭代后,统计算法模型的精确率(Pr)、召回率(Re)及 F1-Score。Pr 是指在所有被模型预测为正类的样本中,实际为正类的比例,又称阳性预测值。Re 又称为真正类率,是指在所有实际为正类的样本中,被模型正确预测为正类的比例,反映了算法的灵敏度。F1-Score 是一个很有用的评价指标,因为它能够在 Pr 和 Re 之间取得平衡。在独立的测试集上评估模型的性能,包括 Pr、Re、F1-Score,以验证模型的泛化能力和实际效果。各评估指标的计算公式如下。

$$Pr = TP / (TP + FP)$$

$$Re = TP / (TP + FN)$$

$$F1\text{-Score} = 2 \times Pr \times Re / (Pr + Re)$$

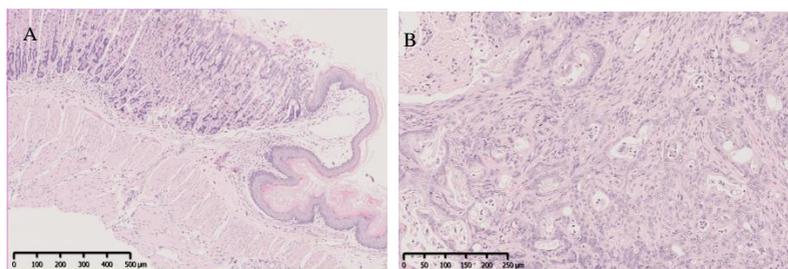
TP 表示真阳性样本数,FP 表示假阳性样本数,TN 表示真阴性样本数,FN 表示假阴性样本数

## 2 结果

### 2.1 病理学家对胃鳞癌诊断及图像数据标注

2 名病理学家对 149 例小鼠胃的病理数字扫描切片进行诊断。根据胃鳞癌诊断要点,确诊 56 例正常小鼠胃组织和 93 例胃鳞状细胞癌。小鼠正常胃组织分为前胃和腺胃。前胃被覆正常鳞状上皮,为复层扁平上皮,其中基底层、肌层和角质层细胞结构清晰正常(图 1-A)。诊断为胃鳞状细胞癌的病例具有恶性肿瘤的特点,包括单个肿瘤细胞或者小簇肿瘤细胞突破基底膜,浸润性生长;细胞分化缺失,具有异型性,核深染、体积增大且含有明显的核仁,可见核分裂现象等(图 1-B)。

2 名病理学家对全部阳性病例(93 例胃鳞癌图像)基于标注人员半自动标注的肿瘤区域进行人工精细修订肿瘤注释,创建准确的真实数据(ground truth),即正确标签(图 2)。标注的病理图像数据用于之后的算法模型构建。

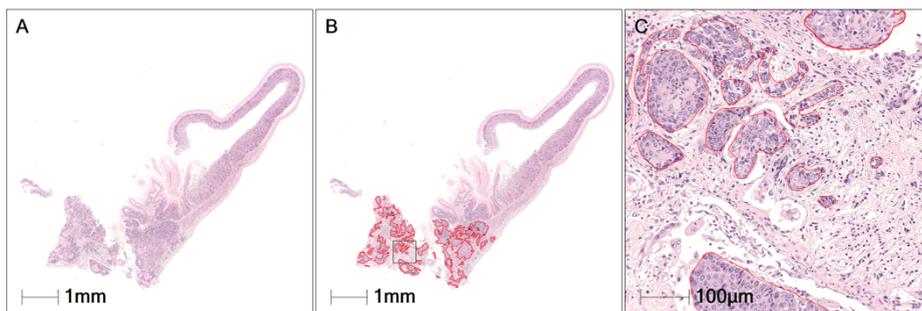


A-小鼠正常胃组织,包括前胃和腺胃;B-小鼠胃鳞状细胞癌组织。

A-normal gastric tissue of mice, including anterior stomach and glandular stomach; B-mouse gastric squamous cell carcinoma.

图1 C3H小鼠胃组织

Fig. 1 Gastric tissue of C3H mice



A-原始病理数据图片;B-HALO图像分析软件自动标注的肿瘤区域;C-病理学家手动修订后标注的肿瘤区域。  
A-original pathological data image; B-tumor area automatically annotated by HALO image analysis software; C-tumor area manually revised and annotated by pathologist.

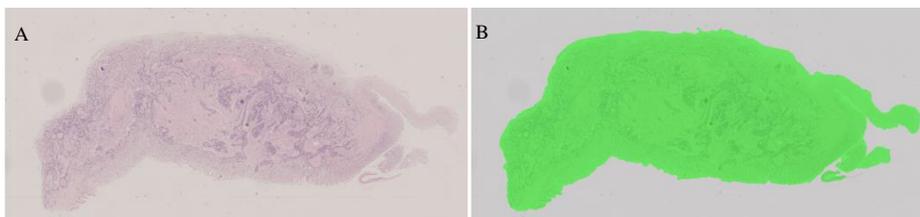
图2 病理学家手动标注肿瘤区域

Fig. 2 Tumor area was manually annotated by pathologist

## 2.2 病理图像数据的预处理结果

通过 HALO AI 提供的预置数据库的算法模型(Tissue Detection-BF)处理全部病理图像数据,自动识别图像中玻片背景及组织区域,如图3所示,其

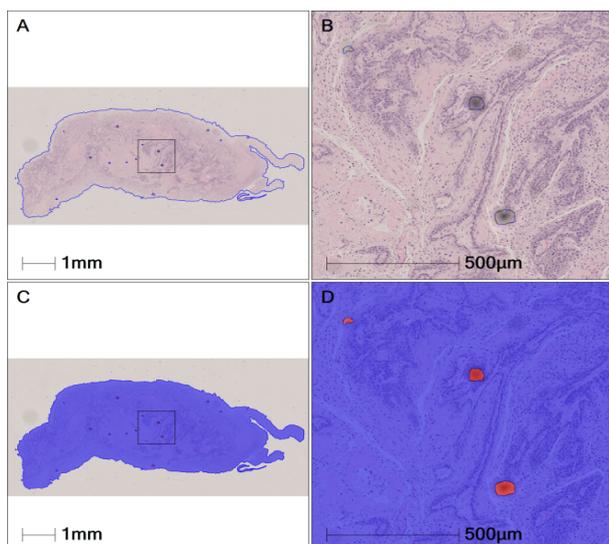
中绿色标记的为BF算法识别后的结果。之后,利用 HALO AI 提供的 Slide QC 算法模型,对组织区域中的伪影进行剔除(图4)。伪影是指组织制片过程中可能存在的气泡、灰尘/碎片、褶皱、脱焦和笔迹



A-原始病理数据图片;B-Tissue Detection-BF 算法模型识别后的结果,组织区域为绿色,玻片背景为灰色。  
A-original pathological data image; B-result of recognition based on Tissue Detection BF algorithm model, with the tissue area being green and the slide background being gray.

图3 基于 HALO AI Tissue Detection-BF 算法模型识别玻片背景和组织区域

Fig. 3 Background and tissue regions of glass slides were identified based on HALO AI Tissue Detection-BF algorithm model



A、B-原始病理数据图片;C、D-HALO AI 识别组织区域中的伪影,即红色区域为灰尘伪影。

A and B-original pathological data images; C and D-the artifacts identified by HALO AI, where the red area represents dust artifacts.

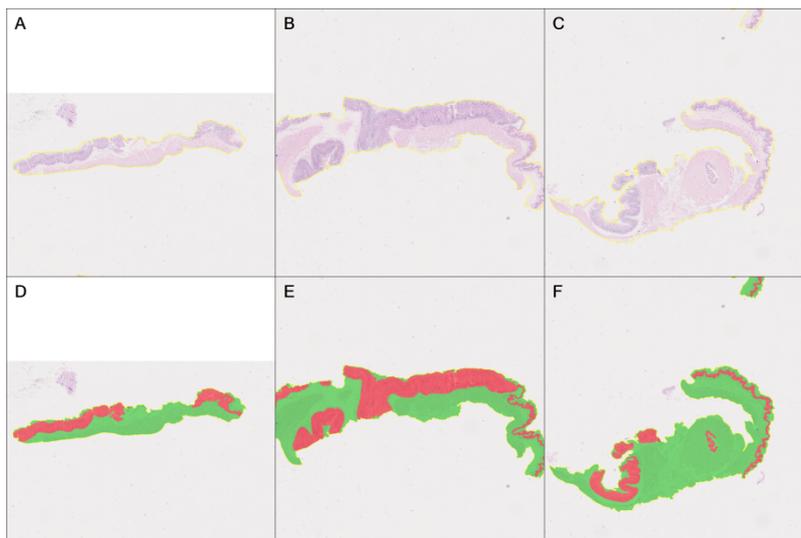
图4 基于 HALO AI Slide QC 算法模型识别组织中的伪影区域  
Fig. 4 Artifact regions were identified in tissues based on HALO AI Slide QC algorithm model

等,伪影的存在会干扰数字病理辅助诊断算法模型的构建。

在上皮性肿瘤中,因正常鳞状上皮组织的组织形态和细胞学特征上与肿瘤组织存在一定的相似性,可能会导致肿瘤与正常良性上皮之间的边界模糊不清,造成肿瘤区域识别的假阳性或假阴性。因此,基于 HALO AI DenseNet AI 算法模型,识别良性上皮组织区域,并进行正确标注和预处理,剔除自动识别为良性上皮(红色)(图5)。将标注好的标注区域纳入 HALO AI DenseNet 模型中进行算法训练。

## 2.3 算法模型的验证与测试结果

对标注的肿瘤区域进行训练,完成了对 4 825 个肿瘤图像和 119 个非肿瘤图像的训练,肿瘤区域面积为  $2\,228\,666\,624.66\ \mu\text{m}^2$ ,非肿瘤区域面积为  $958\,664\,239.31\ \mu\text{m}^2$ 。在优化参数后构建 HALO AI DenseNet 算法模型,使用验证集评估模型性能,调整模型参数以避免过拟合。验证集包括 817 个肿瘤图像和 10 个非肿瘤图像,其中肿瘤区域面积为  $38\,533\,264.66\ \mu\text{m}^2$ ,非肿瘤区



A、B、C 为 3 例正常小鼠胃组织的原始病理图片；D、E、F 分别对应 A、B、C 3 例正常胃组织的 HALO 图像分析软件自动标注图像；红色代表 HALO 自动识别的良性上皮组织，绿色代表正常其他组织。

A, B and C were the original pathological images of three normal mouse stomach tissues; D, E and F correspond to HALO image analysis software automatically annotating images of three normal gastric tissues, A, B, and C, respectively. Red represents the benign epithelial tissue automatically recognized by HALO, while green represents normal other tissues.

图 5 基于 HALO 自动识别良性上皮组织和正常组织

Fig. 5 Automatic recognition of benign epithelial tissue and normal tissue based on HALO

域面积为 136 273 649.37  $\mu\text{m}^2$ 。最终在独立的测试数据集上评估模型的性能。测试集包括 519 个肿瘤图像和 18 个非肿瘤图像，其中肿瘤区域面积为 23 668 576.25  $\mu\text{m}^2$ ，非肿瘤区域面积为 121 293 506.69  $\mu\text{m}^2$  (表 1)。

将构建的 HALO AI DenseNet 算法模型在测试集上进行性能评估，结果显示模型预测的最终 Pr 为 0.904，Re 为 0.929，F1-Score 为 0.916。其中，非肿瘤预测的 Pr、Re 和 F1-Score 分别为 0.972、0.943、0.957，肿瘤预测的 Pr、Re 和 F1-Score 分别为 0.836、

表 1 小鼠胃鳞状细胞癌数据在训练集、验证集和测试集中的分布

Table 1 Distribution of mouse gastric squamous cell carcinoma data in training, validation, and test sets

数据	肿瘤图像数/个	非肿瘤图像数/个	肿瘤区域面积/ $\mu\text{m}^2$	非肿瘤区域面积/ $\mu\text{m}^2$
训练集	4 825	119	2 228 666 624.66	958 664 239.31
验证集	817	10	38 533 264.66	136 273 649.37
测试集	519	18	23 668 576.25	121 293 506.69

0.915、0.874 (表 2)。在测试集上，构建的算法模型的整体性能评估 F1-Score 较高 (F1-Score  $\geq 90\%$ )，证实模型对于预测肿瘤和非肿瘤具有良好的泛化能力和应用效果。但是，模型对非肿瘤的预测精准率要略优于对肿瘤的预测，仍然存在部分非肿瘤区域被判定为肿瘤区域 (图 6-C) 以及肿瘤区域被判定为非肿瘤区域 (图 6-D) 的情况。

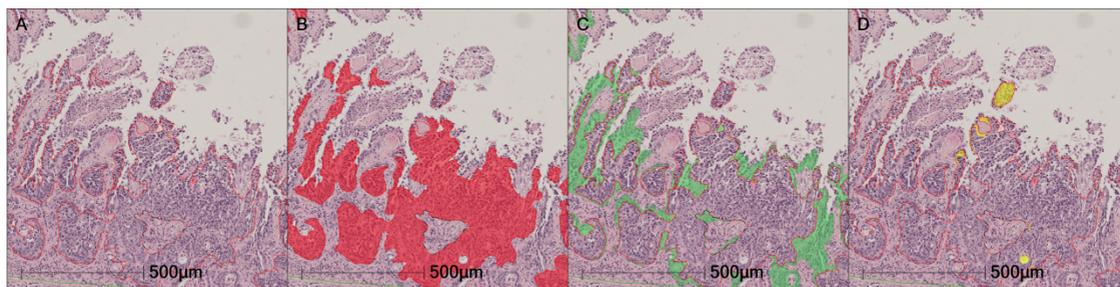
### 3 讨论

据报道阿霉素类抗肿瘤药物、抗心律失常药物、非甾体抗炎药物、马兜铃等中药材可诱导胃癌发生<sup>[15-17]</sup>，因而在非临床药物安全性评价中需要对上述类型的药物进行致癌性研究。通常致癌性研究采用的啮齿类动物为小鼠。小鼠胃鳞状细胞癌

表 2 HALO AI DenseNet 算法模型的性能评估结果

Table 2 Performance results of HALO AI DenseNet

Algorithm model	
评估指标	评估值
非肿瘤预测的 Pr	0.972
非肿瘤预测的 Re	0.943
非肿瘤预测的 F1-Score	0.957
肿瘤预测的 Pr	0.836
肿瘤预测的 Re	0.915
肿瘤预测的 F1-Score	0.874
Pr (最终模型)	0.904
Re (最终模型)	0.929
F1-Score (最终模型)	0.916



A为病理学家手动标注肿瘤区域;B为算法模型预测的肿瘤区域-肿瘤真阳性;C为算法模型预测的肿瘤区域-肿瘤假阳性;D为算法模型预测的非肿瘤区域-肿瘤假阴性。

A is the tumor area manually annotated by pathologists; B is the tumor region predicted by the algorithm model - tumor true positive; C is the tumor region predicted by the algorithm model - tumor false positive; D is the non-tumor region predicted by the algorithm model-tumor false negative.

图6 DenseNet人工智能算法模型的测试结果示例

Fig. 6 Example of test results for DenseNet artificial intelligence algorithm model

可发生于小鼠前胃,毒性病理学家主要依靠显微镜完成上百只动物的病理诊断。然而,一个世纪以来,病理医师的工作模式没有太大的进展,人工阅片这种定性分析方法主观性极强,病变诊断的准确率极大地受病理学家资质、教育培训经历、工作经验、工作状态等多种因素的影响<sup>[18]</sup>。此外,啮齿类动物致癌性研究中产生的大量病理阅片工作以及药物研发的时效性也易造成病理诊断的漂移。因此,采用深度学习卷积神经网络算法对小鼠胃鳞状细胞癌进行辅助诊断对于提高毒性病理学诊断的一致性和准确性具有重要意义<sup>[19-20]</sup>。

近年来,人工智能技术在识别影像、皮肤病变和病理图像切片等领域不断取得突破,尤其是深度学习的出现,使得数据特征提取摆脱了人工提取低效和不完全的局限性。卷积神经网络是深度学习的代表算法之一,它模仿大脑视觉皮层构造和视觉活动原理而开发,其包含多层图像感知器、多个神经网络层、连续的卷积层与后方池化层,可通过对原始图像数据进行深度学习,并预测特征分类,从而识别医学图像<sup>[21]</sup>。国内外多名学者基于深度学习CNN模型对胃癌(总体类别)、胃腺癌以及癌前病变等进行了分类研究,其算法模型的灵敏度和特异性较高,可作为临床胃镜活检标本诊断辅助筛选系统<sup>[22-23]</sup>。然而,小鼠胃癌的类型不同于人类胃癌常见的腺癌。由于小鼠胃组织的种属特性,其前胃组织被覆鳞状上皮,易患鳞状细胞癌。目前,深度学习CNN模型在小鼠胃癌的辅助诊断研究还未见相关报道。

本研究构建的DenseNet算法模型可以帮助识别小鼠的非肿瘤区域和肿瘤区域(胃鳞状细胞癌),具有较高的泛化能力和应用价值。在本研究的测试集中,DenseNet AI模型的Pr、Re和F1-Score均在

90%以上,具有较好的区分度。在构建肿瘤识别的算法模型之前,考虑到病理组织切片图像存在着背景干扰、组织伪影以及正常良性上皮组织等干扰因素可能会影响肿瘤区域的准确识别,为提高肿瘤诊断的准确性和效率,本课题组建立一套自动化肿瘤识别的策略,即通过基于HALO AI的Tissue Detection-BF算法、QC Slide算法和DenseNet算法识别玻片背景和区域、剔除伪影和良性组织,经过数据的预处理后,再优化参数,构建的DenseNet算法模型实现了对病理组织切片图像中胃鳞状细胞癌区域的精准定位和标记。

DenseNet网络模型是由Huang等<sup>[24]</sup>于2017年提出的一种融合ResNet和GoogLeNet算法优点的卷积神经网络,DenseNet主要特点是解决深度卷积神经网络中梯度消失的问题,它能够使得每个Dense块内每一个特征层都能够充分链接,因此每个特征层的输入均与之前所有层输出链接,充分表征了浅层和深层的特征,可有效缓解因层数变深而导致的梯度消失,提高了网络模型的抗拟合性能。本研究中所采用的DenseNet网络模型共进行46 600次迭代,采用Cross-Entropy参数为0.397,最终模型算法的F1-Score为0.916。在测试集中,该模型在识别非肿瘤区域的Pr、Re和F1-Score要高于对肿瘤区域的识别。这可能与肿瘤区域的分布具有较强的全局性特征,恶性细胞聚集或散在分布,分化良好的肿瘤细胞与正常上皮细胞存在相似的纹理与色度,并且病变组织具有不固定的形态和更多的细节特征。因此,个别图像中邻近肿瘤区域的坏死被误判定为肿瘤造成了假阳性的增多,从而降低了肿瘤区域识别的Pr。

本研究是在毒性病理领域初次探索人工智能技术的应用,建立的DenseNet算法模型可以在小鼠

胃鳞状细胞癌病理图像上进行肿瘤区域和非肿瘤区域的识别,该模型的性能评估中也取得较好的结果,但本研究还存在一些局限性,尤其是对肿瘤区域的精准识别上还需要在未来进一步探索。在后续研究中将增加病例数量,扩大样本的多机构提供,提高模型泛化能力;并且,提高数据质量,确保制片、染色优良以及标注精准的病理图像进入训练集,因为高质量数据决定了模型性能的上限<sup>[25]</sup>。此外,可增加非典型增生病理图像、不同分化程度鳞状细胞癌图像,提高本研究模型的应用范围。最后,模型性能仍需要进一步探索算法的优化改进,使其真正接近病理学家的诊断水平。总而言之,将人工智能技术用于非临床安全性评价中,可以辅助毒性病理学家快速诊断,提高效率、精确度和评价一致性,降低主观性对诊断的影响,为我国药物研发提供支持。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Hosseini MS, et al. Computational pathology: A survey review and the way forward [J]. *J Pathol Inform*, 2024, doi: 10.1016/j.jpi.2023.100357.
- [1] Hosseini M S, Bejnordi B E, Trinh V Q, et al. Computational pathology: A survey review and the way forward [J]. *J Pathol Inform*, 2024, 15: 100357.
- [2] van Diest P J, Flach R N, van Dooijeweert C, et al. Pros and cons of artificial intelligence implementation in diagnostic pathology [J]. *Histopathology*, 2024, 84(6): 924-934.
- [3] 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.
- [4] Rudmann D G, Bertrand L, Zuraw A, et al. Building a nonclinical pathology laboratory of the future for pharmaceutical research excellence [J]. *Drug Discov Today*, 2023, 28(10): 103747.
- [5] Garrido R, Zabka T S, Tao J H, et al. Quantitative histological assessment of xenobiotic-induced liver enzyme induction and pituitary-thyroid axis stimulation in rats using whole-slide automated image analysis [J]. *J Histochem Cytochem*, 2013, 61(5): 362-371.
- [6] Pischon H, Mason D, Lawrenz B, et al. Artificial intelligence in toxicologic pathology: Quantitative evaluation of compound-induced hepatocellular hypertrophy in rats [J]. *Toxicol Pathol*, 2021, 49(4): 928-937.
- [7] De Vera Mudry M C, Martin J, Schumacher V, et al. Deep learning in toxicologic pathology: A new approach to evaluate rodent retinal atrophy [J]. *Toxicol Pathol*, 2021, 49(4): 851-861.
- [8] Tokarz D A, Steinbach T J, Lokhande A, et al. Using artificial intelligence to detect, classify, and objectively score severity of rodent cardiomyopathy [J]. *Toxicol Pathol*, 2021, 49(4): 888-896.
- [9] Gentry R, Greene T, Bartow H, et al. Consideration of the variability in control tumor incidence data at the Ramazzini Institute in evaluating treatment-related effects following chemical exposure [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2024, 54(3): 153-173.
- [10] Program N T. Toxicology and carcinogenesis studies of acrylamide (CASRN 79-06-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed and drinking water studies) [J]. *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*, 2012(575): 1-234.
- [11] 赵曲川, 池添雨. 基于U-Net深度学习慢性萎缩性胃炎模型的应用与研究 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2022, 31(6): 656-661.
- Zhao Q C, Chi T Y. Application and research of diagnosis model of chronic atrophic gastritis based on U-Net deep learning [J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 31(6): 656-661.
- [12] Sharma H, Zerbe N, Klempert I, et al. Deep convolutional neural networks for automatic classification of gastric carcinoma using whole slide images in digital histopathology [J]. *Comput Med Imaging Graph*, 2017, 61: 2-13.
- [13] Huang H Z, Li Z H, Wang D D, et al. Machine learning models based on quantitative dynamic contrast-enhanced MRI parameters assess the expression levels of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, and CD8<sup>+</sup> tumor-infiltrating lymphocytes in advanced gastric carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1365550.
- [14] 杨利峰, 周向梅, 赵德明. 大鼠和小鼠病理变化术语及诊断标准的国际规范 (INHAND) [M]. 北京: 中国农业出版社, 2019.
- Yang L F, Zhou X M, Zhao D M. *International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions in Rats and Mice (INHAND)* [M]. Beijing: China Agriculture Press, 2019.
- [15] Ozleyen A, Yilmaz Y B, Donmez S, et al. Looking at NSAIDs from a historical perspective and their current status in drug repurposing for cancer treatment and prevention [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(5): 2095-2113.
- [16] Tatsuta M, Iishi H, Baba M, et al. Effect of selective and

- non-selective muscarinic blockade on baclofen inhibition of gastric carcinogenesis induced by *N*-methyl-*N*'-nitro-*N*-nitrosoguanidine in Wistar rats [J]. *Carcinogenesis*, 1996, 17(2): 293-296.
- [17] Wang L M, Li C Y, Tian J Z, et al. Genome-wide transcriptional analysis of *Aristolochia manshuriensis* induced gastric carcinoma [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 98-106.
- [18] Zuraw A, Aeffner F. Whole-slide imaging, tissue image analysis, and artificial intelligence in veterinary pathology: An updated introduction and review [J]. *Vet Pathol*, 2022, 59(1): 6-25.
- [19] 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.
- [20] Mehrvar S, Himmel L E, Babburi P, et al. Deep learning approaches and applications in toxicologic histopathology: Current status and future perspectives [J]. *J Pathol Inform*, 2021, 12: 42.
- [21] Sharma P, Nayak D R, Balabantaray B K, et al. A survey on cancer detection via convolutional neural networks: Current challenges and future directions [J]. *Neural Netw*, 2024, 169: 637-659.
- [22] 宋扬. 人工智能深度学习在胃癌的临床应用进展 [J]. *中国医药指南*, 2023, 21(28): 63-65.
- Song Y. Progress of clinical application of artificial intelligence deep learning in gastric cancer [J]. *Chin Med Guid*, 2023, 21(28): 63-65.
- [23] 郭昕萌, 赵宏颖, 石中月, 等. 基于卷积神经网络的胃癌病理诊断的应用及进展 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2021, 52(2): 166-169.
- Guo X M, Zhao H Y, Shi Z Y, et al. Application and progress of convolutional neural network-based pathological diagnosis of gastric cancer [J]. *J Sichuan Univ Med Sci*, 2021, 52(2): 166-169.
- [24] Huang G, Liu Z, Van Der Maaten L, et al. Densely connected convolutional networks [A]//2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR) [C]. Honolulu, IEEE, 2017.
- [25] Al-Thelaya K, Gilal N U, Alzubaidi M, et al. Applications of discriminative and deep learning feature extraction methods for whole slide image analysis: A survey [J]. *J Pathol Inform*, 2023, 14: 100335.

[责任编辑 兰新新]