

数字组织图像分析和人工智能在毒性病理学中的应用进展

滕伊洋^{1,2}, 孟娜^{3#}, 侯敏博^{1,2}, 杨浩², 曾芸茜^{1,2}, 杨淑雯^{1,2}, 陈鹏飞², 汪溪洁^{1,2*}

1. 中国医药工业研究总院, 上海 201203

2. 上海益诺思生物技术股份有限公司, 上海 201203

3. 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院 医学信息数据室, 山东 济南 250031

摘要: 随着数字组织图像分析和全切片图像 (WSI) 在毒性病理学诊断和同行评议的应用日益广泛, 传统病理学逐渐向数字病理学过渡。近 10 年来, 人工智能 (AI) 及机器学习 (ML) 的快速发展促进了组织病理学诊断模式的转变, 数字组织图像分析和 AI 已成为新药研发、药物非临床安全性评价中毒性病理学诊断和病理学同行评议中不可或缺的工具和技术手段。概述数字组织图像分析在毒性病理学中应用和挑战、AI 的发展进程及在毒性病理学中应用和挑战, 以期为我国药物非临床安全性评价毒理学试验组织图像分析和 AI 在毒性病理学中的应用提供一定参考。

关键词: 数字组织图像分析; 人工智能; 毒性病理学; 机器学习; 全切片图像

中图分类号: R965.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)04-1050-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.04.027

Application advance of digital tissue image analysis and artificial intelligence in toxicologic pathology

TENG Yiyang^{1,2}, MENG Na³, HOU Minbo^{1,2}, YANG Hao², ZENG Yunqian^{1,2}, YANG Shuwen^{1,2}, CHEN Pengfei^{1,2}, WANG Xijie^{1,2}

1. China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China

2. Shanghai InnoStar Bio-Tech Co., Ltd., Shanghai 201203, China

3. Department of Medical Information Data, 960th Hospital Joint Logistic Support Force PLA, Jinan 250031, China

Abstract: With the increasing application of digital tissue image analysis and whole slide image (WSI) in the diagnosis and peer review of toxicologic pathology, traditional pathology gradually transits to digital pathology. In recent ten years, the rapid development of artificial intelligence (AI) and machine learning (ML) has promoted the transformation of histopathological diagnosis mode. Digital tissue image analysis and AI have become indispensable tools and technical means for the research and development of new drugs, the toxicologic pathology diagnosis during non-clinical safety evaluation of drugs and the pathology peer review. This paper summarizes the application and challenge of digital tissue image analysis in toxicologic pathology, the development process of AI and its application and challenge in toxicologic pathology, in order to provide some reference for the application of tissue image analysis and AI in toxicology experiments of non-clinical safety evaluation of drugs in China.

Key words: digital tissue image analysis; artificial intelligence; toxicologic pathology; machine learning; whole slide image

组织图像分析是指切取一定大小的病变组织, 将切片组织制成病理切片, 采用苏木精-伊红 (HE)、免疫组织化学等染色方法进行细胞学显微镜检查, 对微观的细胞和腺体成像。传统组织图像分析是病理学家利用显微镜对病变组织进行观察, 通过对病

理图像进行分析, 观察并解释细胞分布、排列和形态, 将细胞、组织分类从而做出诊断。然而, 这一过程往往繁琐耗时, 且容易受到经验水平和主观因素的影响, 出现分歧^[1]。数字组织图像分析是利用计算机算法从组织全切片图像 (WSI) 中提取定量

收稿日期: 2024-10-09

作者简介: 滕伊洋, 硕士研究生, 主要从事药物非临床安全性评价工作。E-mail: tengyiyang0528@163.com

#共同第一作者: 孟娜, 主管技师。E-mail: 936211827@qq.com

*通信作者: 汪溪洁, 女, 博士, 研究员, 博士生导师, 主要从事药物心脏毒性和神经毒性研究。E-mail: xjwang@innostar.cn

数据的一种强大的计算方法,可以同时应用于多个图像,从而实现高通量分析^[2]。相较于传统组织图像分析,数字组织图像分析可以基于组织集训练算法,自动分类非临床毒性研究中常见的特定病变,实现病理切片的数字化管理,减少切片识别错误,降低玻片损坏或丢失的风险,减少传统显微镜观察、同行评审等所需时间,提高工作效率。

随着近几年机器学习(ML)、深度学习(DL)、计算机视觉(CV)的发展,使人工智能(AI)技术在毒性病理学研究中的应用逐渐增多。CV 是基于图像的计算机科学的一种形式,它利用像素值来推断图像内容^[3],对图像进行识别和解释。CV 通过自动化图像分析增加了 AI 图像研究的广度和可重复性^[4]。AI 通过 ML 实现无需人类帮助即可进行分类、预测和做出决策。DL 是实现 ML 的一种技术,需要神经网络(NN)才得以实现。NN 是一种基于生物神经网络的计算模型,它模拟了人类大脑的神经元之间的连接和信息传递过程。NN 通过学习样本数据及排列模式来自适应地调整自己的结构和参数,从而实现 AI 对新数据的识别、分类、预测等功能^[5]。目前用于 DL 的 NN 有卷积神经网络(CNN)和人工神经网络(ANN)。本文概述数字组织图像分析在毒性病理学中的应用和挑战、AI 的发展进程及在毒性病理学中的应用和挑战、数字组织图像分析和 AI 的应用领域简介以及数字组织图像分析和 AI 在毒性病理学中应用的最新进展,以期为我国药物非临床安全性评价毒理学试验组织图像分析和 AI 在毒性病理学中的应用提供一定参考。

1 数字组织图像分析工具及方法

随着 WSI 的广泛采用,近年来多个脏器的组织切片可以转化为数字组织图像后通过算法进行数字化查询,不仅可以提取更稳定和可重复的数据,还可以评估以前无法通过病理学家视觉检查进行查看的病理变化。此外,数字组织图像分析数据还可以汇聚到更大的数据库和数据集中,通过统计工具进行分析^[6]。然而,目前在毒性病理学中进行数字组织图像分析仍有局限性,需要在病理学家的支持、保证 WSI 质量的前提下进行应用。

1.1 数字组织图像分析工具

病理学家对 WSI 进行主观评判的传统方法不足以支持大规模的组织生物标志物实验^[7],也无法确保病理学家在高强度工作后的质量、客观性及可重复性,故需要使用并开发新的功能强大的软件工

具以确保对组织病理评估是实用的、可获得且可靠的。使用 DL 及 AI 辅助进行数字组织图像分析的流程为将玻片通过全玻片扫描技术数字化后使用组织图像分析工具进行检测并标记,同时对于扫描的 WSI 需要进行质检。在数字化过程中,全切片扫描仪需要保证扫描的对焦技术、扫描的通量、扫描图像的分辨率、扫描的速度、扫描得到的图像与物镜下查看的颜色一致性、组织识别准确率、数据的安全性等。

扫描获得 WSI 后,需要数字组织图像分析软件对图像进行分析并质检。Image J 是 1997 年德国国立卫生研究院(NIH)开发的交互式开源图像处理软件和图库,目前广泛用于图像显示、编辑、分析和处理^[8]。迄今为止,数字病理学的开源工具包括:处理 WSI 格式的库如 OpenSlide^[9]、Bio-Formats^[10];将 WSI 裁剪成可管理的图片格式以及对这些裁剪后的图片进行分析的软件如 SlideToolKit^[11]、ImmunoRatio^[12];或用于数据管理和协作分析的网络平台如 Cytomine^[13],几种分析软件比较见表 1。

1.2 图像分析的方法分类

进行图像分析的方法分为定量图像分析、规则图像分析、AI 图像分析等。定量图像分析是指从组织中定量提取信息,再由病理学家进行分析。数字图像分析大多从组织中提取定量信息进行应用。定量图像分析中最常用的评估类别有基于像素/面积的方法、基于对象的方法以及基于细胞的方法 3 种。基于像素的图像分析方法是基于给定面积中所需的像素数量来进行图像分析,通过在扫描的玻片上手动注释感兴趣的区域后通过 AI 自动量化被选中的区域或直接使用特定染色来通过 AI 识别感兴趣的区域,并使用该算法来量化染色的区域。基于对象的分析是指将图像分割成单个对象,这些可以由细胞组成的组织结构,也可以是组织内不由细胞构成的群体^[6]。基于细胞的方法是将组织分割许多单元,随后 AI 利用各细胞独有特征来识别和分析特定的细胞群体,随后展开观察。基于细胞的分析可以得出细胞群体之间的空间关系,这在免疫肿瘤学领域应用十分广泛^[14]。

在基于规则的方法中,算法遵循先前编程的严格决策规则,将像素分类为按形状、大小、颜色、强度和相似性等属性分类的结构,随后进行图像分析。

2 用于数字病理学的 AI 算法简介

数字病理学和 WSI 的发展为病理学家通过从

表 1 各数字组织图像分析软件的比较

Table 1 Comparison of digital histopathological image analysis software

软件	文件格式	算法	优点	缺点
Image J	TIFF、PNG、GIF、JPEG 等	java	可多线程处理图像	需手动安装插件
Fiji	Raw、TIFF、PNG、GIF、JPEG 等	java	包含数百种生物医学实用插件；适用于 Windows 等多种操作系统	无法支持显卡加速计算；可用线程有限
CellProfiler	TIFF（非压缩）或原始数据	java	可以从大规模细胞图像中自动定量测量	操作较难，易报错
OpenSlide	SVS、NDPI、MRXS、TIF、VMS 等	C 语言	适用于不同类型的病理学图像；代码易于理解和维护	编程难度较大；读取图像效率不高
Cytomine	TIFF 等	Python、java	基于 Web 灵活性较高	标注工具相对单一；标注数据质量控制存在局限性
Qu Path	BIF、JPG、iSyntax 等	Python	能够与 Image J 等现有工具进行数据交换	需用 groovy 脚本进行标注的输出绘制

组织学样本中进行图像分析进而提取更多信息创造了机会。数字病理学通常将传统的组织切片通过高分辨率扫描仪生成高分辨率的图像，使得病理学家可以在计算机屏幕上在不同的放大倍数下进行查看和分析。AI 从病理图像一些基本元素（如细胞、腺体等）的分类、分割、检测等任务，到对整张病理图像不同区域的分割、检测，对肿瘤恶化程度的评级，以及提供生存分析和个性化治疗参考等，基于 DL 的方法都得到了广泛应用并取得了令人瞩目的成果^[14]。

2.1 处理和分析病理学图像的 AI 算法简介

扫描后的 WSI 经过 NN 按照想要的数据类型通过监督学习、弱监督学习、无监督学习、迁移学习来获得最终的结果，其中涉及到的神经网络包含 CNN、循环神经网络（RNN）、全卷积网络（FCN）、自编码器（AE）和生成对抗网络（GAN）；输出的结果类型有（1）针对细胞及细胞核进行检测、分割、分类；（2）针对腺体、组织、肿瘤的分割；（3）针对癌症的检测、分类、评级；（4）针对生存分析的预测、预后；（5）针对染色的归一化、迁移^[15]。监督学习是一种 ML 方法，使用标记数据进行训练，训练数据集中包含输入特征和对应的目标输出，通过学习输入和输出之间的映射关系，从而能够对新的数据进行预测。弱监督学习是介于监督学习和无监督学习之间的一种学习方法，使用的训练数据的标注信息相对较弱，或者利用数据的间接线索（如分布特征）来进行学习。无监督学习可以处理未标记的数据。模型通过挖掘数据内部的结构、模式或

规律来进行学习，如数据的分布、聚类情况等。迁移学习是一种 ML 策略，它利用在一个或多个源任务上学习到的知识来帮助解决目标任务^[5-6]。

监督学习用带标签数据训练，模型能精准预测，结果较易解释，但需海量标注数据，还易过拟合；弱监督学习介于二者之间，标注信息弱，虽减少标注成本、能利用大量未标注数据，可学习难度大，准确性稍差。无监督学习处理无标签数据，易获取数据、能挖掘隐藏模式，却面临结果难解释、应用场景受限的难题；迁移学习借助源任务知识攻克目标任务，省数据与时间、泛化佳，但有负迁移风险，策略制定也复杂^[16]。

2.2 相较于病理学家而言 AI 的优点

在数字病理学中，AI 已应用于各种图像处理和分类任务中，与传统的病理学家阅片相比，ML 可以大幅提高疾病诊断效率、客观性和定量指标判读准确性^[17]。随着数字病理学的逐步发展，AI 辅助病理学诊断也逐步从定性分析转变为定量分析。AI 模型能够对高通量数据进行快速整合分析，AI 通过大量数据集不断进行 ML，使其在识别疾病及图片分析领域中可大大提高病理学家审阅片子的效率。AI 通过算法识别出感兴趣区域，精准定位，迅速分析图像，识别出异常组织，提高病理诊断效率。与此同时，在 AI 的辅助下，病理学家的诊断标准会更加客观、诊断结果一致性更高，能够很好地消除病理学家之间的主观判读差异。组织切片大数据和 AI 的结合将促进精准诊疗的实现，减少重复性工作，实现跨地域的病理诊断资源共享^[17]。

3 AI 及数字组织图像分析的应用

3.1 在基础医学研究中的应用

数字组织图像分析和 AI 在学术领域的应用以基于 WSI 教学和基础医学研究为主^[6]。组织病理学的传统教学方式包括使用光学显微镜、电荷耦合元件 (CCD) 显微镜拍摄的显微图像和多人共览显微镜。然而, 光学显微镜的使用局限于病理玻片资源和场所, 静态图像无法改变放大倍率且无法观察拍摄区域外的组织, 多人共览显微镜只能以小组形式共同观察^[18]。使用 WSI 教授组织病理学可以避免上述问题, 所有学生可通过网络直接访问 WSI 服务

器观察完整的病理玻片且可改变放大倍率, 教师可对 WSI 添加注释、标注和标尺以突出某些特征便于讨论或教学^[6]。

目前, 已有大量关于数字组织图像分析和 AI 在基础医学研究应用的报道 (表 2), 这些研究旨在基于 CNN 等 DL 算法建立解决传统组织病理学中需重复劳动或人眼无法轻易识别的分析方法, 包括识别生理脏器内的不同类型的组织细胞^[19]、识别增生性或肿瘤性病变中不同分型或分期的细胞^[20-22]、计算生殖系统动态发育过程中各时期组织所占比例等^[23,25]。

表 2 数字组织图像分析和 AI 在基础医学研究中的应用

Table 2 Applications of digital histopathological image analysis and artificial intelligence in basic medical research

作者 (年份)	物种	组织	应用	方法	数据集
Hermesen M 等 (2019) ^[19]	人类	肾脏	识别肾脏不同类型组织	CNN	10 例, PAS 染色
Malibari A A 等 (2023) ^[20]	人类	乳腺	识别乳腺癌细胞有丝分裂象	AHBATL-MNC	150 张, HE 染色
Ugolini F 等 (2023) ^[21]	人类	皮肤肿瘤	评价肿瘤浸润淋巴细胞程度	CNN	307 张, HE 染色
Kim Y G 等 (2020) ^[22]	人类	淋巴结	识别转移肿瘤	CNN	525 张, HE 染色
Yang R 等 (2022) ^[23]	小鼠	睾丸	生精分期	CNN	7 032 张, 多重 IF 染色 (ACTA2-SOX9)
Mecklenburg L 等 (2024) ^[24]	食蟹猴	睾丸	生精分期	U-NET	22 张, PAS 染色或 HE 染色
Carboni E 等 (2021) ^[25]	大鼠	卵巢	卵巢卵泡计数	R-CNN	1 450 张, HE 染色

PAS 染色: 高碘酸-希夫染色; AHBATL-MNC: 基于迁移学习的有丝分裂核分类人工蜂鸟算法; 多重 IF 染色: 多重免疫荧光染色; R-CNN: 基于区域的卷积神经网络。

PAS staining: Periodic Acid-Schiff staining; AHBATL-MNC: artificial hummingbird algorithm with transfer-learning-based mitotic nuclei classification; Multiplex IF staining: multiplex immunofluorescence staining; R-CNN: region-based convolutional neural networks.

3.2 在毒性病理学诊断中的应用

数字组织图像分析在毒性病理学诊断中的应用包括 4 种不同类别: AI 辅助质量控制、图像特征分析、AI 辅助异常检测和基于内容的图像检索 (CBIR)。

3.2.1 AI 辅助质量控制 AI 辅助质量控制可以在扫描 WSI 时快速审查并标记需要人工干预的 WSI。Tokarz 等^[26]研究表明目前基于 AI 的组织分析可以对大鼠的生精分期进行评估、小鼠结肠炎的鉴定和定量、啮齿动物视网膜萎缩和肝细胞肥大、非人灵长类动物骨髓细胞的评估以及有丝分裂象的检测。Janowczyk 等^[27]提出一种开源工具用于评估 WSI 数据集的异质性, 并可识别出病理切片和 WSI 上存在的伪影, 伪影会在数字组织图像分析时产生不需要的“噪声”, 从而可能产生次优结果。目前的研究表明, DL 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]。

3.2.2 图像特征分析 图像特征分析包括 AI 辅助的客观毒性评价和形态学评估, 是毒性病理学的一个新兴领域, 可通过特征识别挖掘出 WSI 中较难通过传统光学显微镜获得的信息。例如, 图像特征分析可以归纳识别病变特征的连续性, 提示某些疾病的进程或发展, 减少劳动密集型测量^[29]; 区分动物自发性、背景性或性别相关的病变^[26]; 在特殊染色中精准识别特异性信号并排除背景信号影响^[19]; 以阶段意识评估动态变化的组织等^[23,25]。Ramot 等^[30]发现 DL 算法能够识别和量化脂肪液泡的百分比, 在半定量和定量评估方法之间表现出强烈而显著的相关性。在基于显微镜的病理学评估中使用 DL 算法进行困难的量化, 有助于提高毒理学病理学工作流程的产出。图像特征分析的定量评估和客观性与依赖于二元决策 (特征缺失/存在) 或半定量分型 (例如, 无明显异常、轻微、轻度、中度等) 的手动评估方式形成鲜明对比。

3.2.3 AI 辅助异常检测 AI 可以辅助检测异常,初步筛选出形态正常的数字组织图像,为病理学家节省出更多时间专注于异常病变。同时该功能可帮助病理学家进行关键决策,例如确认异常具有毒理学意义后,AI 可以通过在各剂量组的组间应用标准化分级来进一步深入比较并给出分析结果参考。基于正常组织的形态鉴定未知异常的方法被提倡作为识别异常的替代方法^[32],该方法基于正常组织特征进行训练,可疑图像或可能包含毒理学重要发现的会被标记出病灶范围以供病理学家审查。Hoefling 等^[31]对 1 690 张包含 46 种不同的组织类别的 HE 染色病理切片以 6× 放大倍率成像,并使用 PATCH 训练 VGG-16、ResNet50 和 Inception-v3 网络以识别不同的组织。该算法将检测到异常的位置和类别或严重程度以不同颜色标记并输出。

3.2.4 CBIR 允许根据自然语言与图像或图像要素的相似性从数字组织图像数据库中搜索和检索图像。Hegde 等^[32]提出了一种基于 DL 的组织病理学图像逆向搜索工具,该工具能够检索具有相似变化特征的组织、器官等。

3.3 监管方面的应用

数字组织图像分析和 AI 在教育、科研和组织病理学诊断等领域的应用并不是完全需要受到监管或在处于监督环境中进行。受监管的应用场景更多是在药物非临床研究等遵循药物非临床质量管理规范 (GLP) 法规的试验中。目前, FDA 尚未对用于动物使用的数字组织图像设备颁布相关指导原则进行监管,但 FDA 鼓励药企主动报告与动物器械相关的不良结果和产品缺陷^[33]。尽管目前尚未明确如何在监督环境中合规使用数字组织图像系统或设备,但经济合作与发展组织 (OECD) 和 FDA 的相关指导原则中亦没有明确排除在 GLP 研究中使用数字组织图像进行组织病理学评估^[34-36]。根据 GLP 法规主旨和总体原则,用于创建原始数据的数字组织图像应与其他研究样本和数据以类似的方式进行存档^[37]。

在受监管的工作流程中使用基于数字组织图像分析的系统较为困难,因为不仅需要验证用于生成 WSI 的扫描仪器,还需要验证 AI 的软件。早期,由于缺乏相似的案例, FDA 将 WSI 系统归类为 III 类医疗器械“最高风险”类别,需要一般控制(质量体系监管、良好的生产程序)和上市前批准^[38]。2015 年, FDA 发布了指导原则,为扫描仪制造商制

定了获得 FDA 批准的路线图,从而在 2017 年首次批准(根据从头途径)用于外科病理学初步诊断的完整 WSI 系统^[39]。重要的是,通过此次批准, FDA 将 WSI 系统重新归类为 II 类医疗器械,要求制造商通过证明与先前批准的器械“实质等效”来获得 FDA510(k) (《食品药品化妆品法案》第 510 章节)的批准^[40]。

FDA 批准了多种用于临床的基于 DL 的软件和医疗设备,以支持多个医学专业,包括放射学、神经学和心脏病学等多个学科,但病理学领域较少^[41-42]。目前仅 Paige.AI 为获得 FDA 批准的病理 AI 软件用于辅助病理学家诊断。2019 年, Paige.AI 被 FDA 授予突破性称号,有望将病理 AI 产品应用于识别多种癌症类型^[43]; 2021 年 FDA 首次批准数字组织图像 AI 辅助决策软件——Paige Prostate, 该产品是 Paige.AI 提出的一种用于体外诊断 (IVD) 辅助定性的 AI 软件,主要用于临床识别前列腺穿刺活检组织可疑的癌症病灶^[44]。

4 AI 及数字组织图像分析面临的挑战

4.1 数字组织图像分析面临的挑战

近年来, WSI 在切片运输、同行评审和质量保证中的应用越来越多。然而,实现全数字化病理工作流程也面临许多挑战,包括标注数据扫描时易丢失、二进制语言难以描述医学表述、维度及像素障碍和高昂成本等。WSI 可以处理超大尺寸的千兆像素数字图像, ANN 在更小的图像维度上操作“拼接”来读取,但小于 1 000*1 000 像素的区域可能不适合用于许多诊断目的,对这些补丁进行下采样可能会导致关键信息的丢失^[45]。目前许多已发表的应用 AI 来辅助病理学家诊断的论文中, AI 大多处理病理学中的分类问题,这些问题主要涉及二元变量,只有 2 个可能的值,如“是”或“否”,“良性”或“恶性”等^[46]。病理学诊断需要几个过程,包括认知、理解背景、感知和经验判断。通常病理学家对疑难和罕见病症使用谨慎的语言或描述性术语^[47]。因此, AI 的二进制诊断只适用于具有明确形态学特征的典型病例,在复杂场景中仍需保持审慎态度。大多数 AI 算法需要大量高质量的训练图像。理想情况下,这些训练图像必须是“标记”的,这意味着病理学家需要手动勾画所有图像中的感兴趣区域^[48],这通常会花费病理学家大量的时间及成本。部分 AI 模型仅能处理单一模态数据(如图像),而病理诊断常需结合分子检测、基因测序等多维度信息。例如,

PD-L1 在组织中的表达需综合免疫组化染色与临床等指标,而 AI 在整合此类分析时表现不稳定^[49]。尽管目前人们非常乐观地认为将 AI 应用于病理学将很快带来深远的好处,但要使其在日常实践中发挥良好作用仍需要解决许多壁垒。

4.2 AI 用于毒性病理学的挑战

AI 在毒性病理学中的应用虽然前景广阔,但也同样面临一些挑战和限制:(1)数据质量和可用性难以控制,非临床研究中病理图像数据量大,但高质量、标注良好的数据集相对较少;数据的多样性和异质性使得 AI 模型难以泛化到不同的数据源和病理类型;(2)算法和模型复杂性高,病理图像分析需要高度复杂的算法,这些算法的开发和优化需要大量的计算资源和专业知识;(3)模型解释性不足,病理学家可能难以理解 AI 的决策过程;(4)标注和验证,AI 模型的训练需要大量精确的标注,而病理图像的标注通常由专家完成,成本高昂且耗时长。ML 严重依赖于优化的软件、强大的硬件来处理千兆像素的 WSI^[50],且 ML 需要巨大数据量的训练集,计算资源限制可能影响模型的性能。了解和克服这些挑战对于推动 AI 在病理学领域的广泛应用至关重要。

5 结语及展望

AI 辅助病理学家进行病理诊断与预测,正逐步改变传统病理学家的工作模式。通过 DL 和图像识别技术,AI 系统能够快速、准确地识别和分析病理切片中的异常细胞和组织结构,为病理学家提供有力的诊断支持。这种技术的应用,不仅提高了病理诊断的效率和精确度,还减少了人为误差,有助于更早地发现药物引起的毒性反应,从而为药物研发和患者治疗提供重要依据。欧洲毒理学病理学会关于 AI 在毒理学病理学中使用情况的调查结果中显示,77%的被调查者认可 AI 在毒理学病理中的应用所提供的未来发展的潜力^[51]。然而,将 AI 技术从实验室研究转化为具体应用仍面临诸多挑战,如数据量大、标注成本高、算法可解释性不足等^[52]。未来,仍需在算法优化、数据质量提升、临床验证等方面持续努力,以实现 AI 在病理诊断中的广泛应用,提供更精准、更高效的结果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 宋国利,陈杰.病理图像分析的深度学习研究方法综述

述[J].中国科学基金,2022,36(2):225-234.

Song G L, Chen J. A review of deep learning methods for pathology image analysis [J]. Bull Natl Nat Sci Found China, 2022, 36(2): 225-234.

[2] Zuraw A, Staup M, Klopffleisch R, et al. Developing a qualification and verification strategy for digital tissue image analysis in toxicological pathology [J]. Toxicol Pathol, 2021, 49(4): 773-783.

[3] LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning [J]. Nature, 2015, 521(7553): 436-444.

[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] Kriegeskorte N, Golan T. Neural network models and deep learning [J]. Curr Biol, 2019, 29(7): R231-R236.

[6] 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.

[7] Bankhead P, Loughrey M B, Fernández J A, et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 16878.

[8] Collins T J. ImageJ for microscopy [J]. Biotechniques, 2007, 43(1 Suppl): 25-30.

[9] Goode A, Gilbert B, Harkes J, et al. OpenSlide: A vendor-neutral software foundation for digital pathology [J]. J Pathol Inform, 2013, 4: 27.

[10] Linkert M, Rueden C T, Allan C, et al. Metadata matters: Access to image data in the real world [J]. J Cell Biol, 2010, 189(5): 777-782.

[11] Nelissen B G L, van Herwaarden J A, Moll F L, et al. SlideToolKit: An assistive toolset for the histological quantification of whole slide images [J]. PLoS One, 2014, 9(11): e110289.

[12] Tuominen V J, Ruotoistenmäki S, Viitanen A, et al. ImmunoRatio: A publicly available web application for quantitative image analysis of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and Ki-67 [J]. Breast Cancer Res, 2010, 12(4): R56.

[13] Marée R, Rollus L, Stévens B, et al. Collaborative analysis of multi-gigapixel imaging data using Cytomine [J]. Bioinformatics, 2016, 32(9): 1395-1401.

[14] Li G N, Raza S E, Rajpoot N M. Multi-resolution cell orientation congruence descriptors for epithelium segmentation in endometrial histology images [J]. Med Image Anal, 2017, 37: 91-100.

[15] Srinidhi C L, Ciga O, Martel A L. Deep neural network

- models for computational histopathology: A survey [J]. *Med Image Anal*, 2021, 67: 101813.
- [16] Bröker F, Holt L L, Roads B D, et al. Demystifying unsupervised learning: How it helps and hurts [J]. *Trends Cogn Sci*, 2024, 28(11): 974-986.
- [17] 平轶芳, 闫红, 卞修武. 人工智能病理在肿瘤精准医疗时代的应用与挑战 [J]. *生命科学*, 2022, 34(8): 929-940.
Ping Y F, Yan H, Bian X W. Artificial intelligence pathology in the age of oncology precision medicine: Applications and challenges [J]. *Chin Bull Life Sci*, 2022, 34(8): 929-940.
- [18] Bertram C A, Klopffleisch R. The pathologist 2.0: An update on digital pathology in veterinary medicine [J]. *Vet Pathol*, 2017, 54(5): 756-766.
- [19] Hermesen M, de Bel T, den Boer M, et al. Deep learning-based histopathologic assessment of kidney tissue [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(10): 1968-1979.
- [20] Malibari A A, Obayya M, Gaddah A, et al. Artificial hummingbird algorithm with transfer-learning-based mitotic nuclei classification on histopathologic breast cancer images [J]. *Bioengineering (Basel)*, 2023, 10(1): 87.
- [21] Ugolini F, De Logu F, Iannone L F, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte recognition in primary melanoma by deep learning convolutional neural network [J]. *Am J Pathol*, 2023, 193(12): 2099-2110.
- [22] Kim Y G, Kim S, Cho C E, et al. Effectiveness of transfer learning for enhancing tumor classification with a convolutional neural network on frozen sections [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 21899.
- [23] Yang R, Stendahl A M, Vigh-Conrad K A, et al. SATINN: An automated neural network-based classification of testicular sections allows for high-throughput histopathology of mouse mutants [J]. *Bioinformatics*, 2022, 38(23): 5288-5298.
- [24] Mecklenburg L, Marc Luetjens C, Romeike A, et al. Deep learning-based spermatogenic staging in tissue sections of *Cynomolgus* macaque testes [J]. *Toxicol Pathol*, 2024, 52(1): 4-12.
- [25] Carboni E, Marxfeld H, Tuoken H, et al. A workflow for the performance of the differential ovarian follicle count using deep neuronal networks [J]. *Toxicol Pathol*, 2021, 49(4): 843-850.
- [26] 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.
- [27] 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, 3: 1-7.
- [28] Hegde N, Hipp J D, Liu Y, et al. Similar image search for histopathology: SMILY [J]. *NPJ Digit Med*, 2019, 2: 56.
- [29] 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.
- [30] Ramot Y, Zandani G, Madar Z, et al. Utilization of a deep learning algorithm for microscope-based fatty vacuole quantification in a fatty liver model in mice [J]. *Toxicol Pathol*, 2020, 48(5): 702-707.
- [31] Hoeffling H, Sing T, Hossain I, et al. HistoNet: A deep learning-based model of normal histology [J]. *Toxicol Pathol*, 2021, 49(4): 784-797.
- [32] Hegde N, Hipp J D, Liu Y, et al. Similar image search for histopathology: SMILY [J]. *NPJ Digit Med*, 2019, 2: 56.
- [33] FDA. Center for Veterinary Medicine. How FDA regulates animal [EB/OL]. (2023-11-15) [2024-10-08]. <https://www.fda.gov/animal-veterinary/animal-health-literacy/how-fda-regulates-animal-devices>.
- [34] FDA. Guidance for industry. Part 11, Electronic records; electronic signatures — scope and application [EB/OL]. (2018-08-24) [2024-10-08]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/part-11-electronic-records-electronic-signatures-scope-and-application>.
- [35] OECD. Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD Good Laboratory Practice: frequently asked questions (FAQ) [EB/OL]. (1998-01-26) [2024-10-08]. <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/glp-frequently-asked-questions.htm>.
- [36] Tuomari D L, Kemp R K, Sellers R, et al. Society of Toxicologic Pathology position paper on pathology image data: Compliance with 21 CFR Parts 58 and 11 [J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(3): 450-455.
- [37] 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 (September 20-21, 2019) [J]. *Toxicol Pathol*, 2021, 49(4): 720-737.
- [38] Levy J J, Azizgolshani N, Andersen M J Jr, et al. A large-scale internal validation study of unsupervised virtual trichrome staining technologies on nonalcoholic steatohepatitis liver biopsies [J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(4): 808-822.

- [39] Roohi A, Faust K, Djuric U, et al. Unsupervised machine learning in pathology: The next frontier [J]. Surg Pathol Clin, 2020, 13(2): 349-358.
- [40] Abels E, Pantanowitz L. Current state of the regulatory trajectory for whole slide imaging devices in the USA [J]. J Pathol Inform, 2017, 8: 23.
- [41] FDA. Artificial Intelligence and Machine Learning (AI/ML)-Enabled Medical Devices [EB/OL]. (2020-10-22) [2024-10-08]. <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-aiml-enabled-medical-devices>.
- [42] Benjamens S, Dhunoo P, Meskó B. The state of artificial intelligence-based FDA-approved medical devices and algorithms: An online database [J]. NPJ Digit Med, 2020, 3: 118.
- [43] Businesswire. FDA Grants Breakthrough Designation to Paige. AI [EB/OL]. (2019-03-07) [2024-10-08]. <https://www.businesswire.com/news/home/20190307005205/en/FDA-Grants-Breakthrough-Designation-Paige.AI>.
- [44] FDA. FDA Authorizes Software that Can Help Identify Prostate Cancer [EB/OL]. (2023-07-27) [2024-10-08]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-software-can-help-identify-prostate-cancer>.
- [45] Hou L, Samaras D, Kurc T M, et al. Patch-based convolutional neural network for whole slide tissue image classification [J]. Proc IEEE Comput Soc Conf Comput Vis Pattern Recognit, 2016, 2016: 2424-2433.
- [46] Kim M, Yun J, Cho Y, et al. Deep learning in medical imaging [J]. Neurospine, 2019, 16(4): 657-668.
- [47] Elmore J G, Longton G M, Carney P A, et al. Diagnostic concordance among pathologists interpreting breast biopsy specimens [J]. JAMA, 2015, 313(11): 1122-1132.
- [48] Tizhoosh H R, Pantanowitz L. Artificial intelligence and digital pathology: Challenges and opportunities [J]. J Pathol Inform, 2018, 9: 38.
- [49] 黄子凌, 李媛. 人工智能在肺癌病理诊断领域中的应用 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2023, 39(7): 772-775.
- Huang Z L, Li Y. Application of artificial intelligence in the field of lung cancer pathological diagnosis [J]. Chin J Clin Exp Pathol, 2023, 39(7): 772-775.
- [50] Morales S, Engan K, Naranjo V. Artificial intelligence in computational pathology-challenges and future directions [J]. Digit Signal Process, 2021, 119: 103196.
- [51] Palazzi X, Barale-Thomas E, Bawa B, et al. Results of the European society of toxicologic pathology survey on the use of artificial intelligence in toxicologic pathology [J]. Toxicol Pathol, 2023, 51(4): 216-224.
- [52] 林志, 张頔, 李双星, 等. 人工智能在毒性病理学中的应用 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(7): 1603-1610.
- Lin Z, Zhang D, Li S X, et al. Overview of applications of artificial intelligence in toxicologic pathology [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(7): 1603-1610.

[责任编辑 刘东博]