

【 综述 】

人工智能在非临床毒性病理学中的监管现状和展望

李一昊, 李 玲[#], 关昕睿, 田爱军, 张浩琳, 雷亚萍, 项 玉, 汪春娅, 陈 勇, 李言川*, 吕建军*
湖北天勤鑫圣生物科技有限公司, 湖北 武汉 430207

摘 要: 人工智能(AI)的进步正在深刻改变非临床毒性病理学家的工作方式和流程, 但 AI 在药物非临床安全性评价这一高度接受监管领域中的应用仍面临诸多挑战。系统综述 AI 在非临床毒性病理学中的最新进展, 包括 AI 在非临床毒性病理学中的应用、AI 在非临床毒性病理学中的监管现状和相关指南、非临床毒性病理学中 AI 模型开发的考虑要点以及 AI 在非临床毒性病理学中应用面临的挑战与将来发展方向, 以期 AI 技术与毒性病理学家专业知识的结合能提升药物非临床安全性评价的质量与效率。

关键词: 药物; 非临床安全性评价; 毒性病理学; 人工智能; 指南

中图分类号: R965.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)10-3744-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.10.028

Regulatory status and prospects of artificial intelligence in nonclinical toxicologic pathology

LI Yihao, LI Ling, GUAN Xinrui, TIAN Aijun, ZHANG Haolin, LEI Yaping, XIANG Yu, WANG Chunya, CHEN Yong, LI Yanchuan, LYU Jianjun
Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd., Wuhan 430207, China

Abstract: Advancements of artificial intelligence (AI) are profoundly changing the way and workflow of nonclinical toxicologic pathologists, but the application of AI in the highly regulated field of nonclinical safety evaluation of drugs still faces numerous challenges. This paper systematically reviews the latest progress of AI in nonclinical toxicologic pathology, such as application of AI in nonclinical toxicologic pathology, current regulatory status and relevant guidelines for AI in nonclinical toxicologic pathology, key considerations for AI model development in nonclinical toxicologic pathology, as well as challenges and future directions for the use of AI in nonclinical toxicologic pathology, with the aim of enhancing the quality and efficiency of nonclinical drug safety evaluation by integrating AI technology with the scientific expertise of toxicologic pathologists.

Key words: drug; nonclinical safety evaluation; toxicologic pathology; artificial intelligence; guideline

从传统光学显微镜检查到数字病理学的转变, 正在逐步改变非临床毒性病理学家的工作方式和流程。大规模数字病理学数据集的出现使得包括机器学习(ML)和深度学习(DL)在内的人工智能(AI)技术能够应用于各种计算病理学任务^[1-2]。药物非临床毒性病理学评价具有实验动物物种多、组织器官差异较大以及背景病变和药物诱发病变类型多、较复杂等特点, 对 AI 模型的泛化能力提出

了更高要求。

目前, AI 在非临床毒性病理学评价领域的应用仍面临一系列亟待解决的问题和挑战, 例如, 在良好实验室规范(GLP)框架下, AI 算法的验证策略、数据质量控制、偏差管控以及全生命周期管理等方面的监管指南和实践尚不完善, 很大程度上制约了 AI 算法的合规部署与应用推广。此外, 如何建立高质量的真值数据集、如何开发具备可解释性 AI 模

收稿日期: 2026-04-16

基金项目: 国家发改委基于 AI 的创新药物研发服务平台项目

作者简介: 李一昊, 硕士, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: liyihao@topgenebio.com

[#]共同第一作者: 李 玲, 硕士, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: liling@topgenebio.com

*通信作者: 李言川, 硕士, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: liyanchuan@topgenebio.com

吕建军, 博士, 主任药师, 研究生导师, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: lvjianjun@topgenebio.com

型、如何实现不同机构数据共享与标准化标注,以及如何打破毒性病理学家对 AI 的认知壁垒,均是当前亟需解决的关键问题。

本文旨在系统综述 AI 在非临床毒性病理学中的最新进展,包括 AI 在非临床毒性病理学中的应用、AI 在非临床毒性病理学中的监管现状和相关指南,重点介绍非临床毒性病理学中 AI 模型开发的考虑要点,并且分析 AI 在非临床毒性病理学中应用面临的挑战与将来发展方向,以期将 AI 技术与毒性病理学家专业知识结合以便提升药物非临床安全性评价的质量与效率,并且为毒性病理学领域的从业者、药物研发机构及监管决策者提供系统性参考,助力我国药物非临床毒性病理学评价的数字化转型与智能化升级。

1 AI 在非临床毒性病理学中的应用

2021 年 9 月,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了首个用于病理学的 AI 系统——Paige Prostate Detect 算法软件,用于前列腺穿刺活检全切片图像(WSI)中可疑癌灶的辅助诊断^[3],被归类为通用名称为“用于帮助数字病理学用户的软件算法器械”的第 II 类医疗器械。这是美国 FDA 批准的诊断病理学领域首个 AI 系统上市许可,标志着常规病理工作使用 AI 系统获取了监管机构认可。目前,AI 在非临床毒性病理学中的应用包括对大鼠睾丸的生精分期进行评估、小鼠结肠炎的鉴定和定量评估、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分类计数的评估以及有丝分裂象的检测等^[4]。

2 AI 在非临床毒性病理学中的监管现状和相关指南

2.1 AI 在非临床毒性病理学中的监管现状

尽管美国 FDA 已批准 Paige Prostate Detect 算法软件,但针对 AI 验证概念的监管指南相对较少,这仍是 AI 在药物全生命周期中顺利开发与应用的障碍,在遵循 GLP 规范的毒性病理学领域尤为突出^[5]。集成于图像分析软件的 ML 技术(如随机森林、人工神经网络)可实现组织学结构的分割、分类与定量分析^[6]。但是,这类技术往往高度依赖人工标注,后续开展新项目时常需要重新开发 AI 算法。已有文献报道 AI 增强型图像分析软件在毒性病理学中的确认方法^[7]。目前,可实现 WSI 质控、病理切片分类、大鼠脏器常见病变定量分析的 AI 工具虽已逐步建立,但仍需进行验证^[8]。

自 2019 年末以来,临床病理学及毒性病理学

领域已发表大量论著,各专业学会也陆续发布专题评述与白皮书,逐步明确 AI 工具开发与应用的基础准则^[9]。2019 年,数字病理学协会发布计算病理学最佳实践白皮书,明确了 AI 算法训练的通用准则,即需将标注数据集划分为训练集与测试集,并与由专业领域专家建立的真值数据集进行结果比对。同理,毒性病理学领域也必须严格区分训练、验证、测试 3 类数据集^[10]。目前认为药物非临床安全性评价的金标准是毒性病理学家的组织病理学诊断结果,但 AI 算法输出数据的重复性往往优于人工评估。

同年早些时间,美国毒性病理学会(STP)发表了 1 篇 AI 与 ML 的观点性文章^[11]。可解释 AI(XAI)^[12-13]概念正是在这篇文章的基础上提出的,旨在满足 AI 的透明性要求。XAI 致力于提升人们对 AI 的信任度,确保 AI 算法经过严格验证、输出结果具备科学合理性,最终推动 AI 的广泛应用与深度融合。美国 FDA 与欧洲药品管理局(EMA)均认可这一需求,并联合制定了相关指南,以推动 AI 的合理使用并确保符合监管标准。

2.2 AI 在非临床毒性病理学中的相关指南

欧盟于 2019 年 4 月颁布了正式版《可信赖 AI 的伦理指南》,其中第 II 章实现可信赖 AI 的七项关键要求中的(1)人类能动性、(2)技术稳健性与安全性、(3)隐私与数据管理、(4)透明性(涵盖可追溯性、可解释性和沟通)及(7)问责机制和第 III 章评估可信赖 AI 供毒性病理学领域参考^[14-15]。

2022 年 4 月,国际制药工程协会(ISPE)发布了 1 个 AI 成熟度模型,作为在 GxP 环境下 AI 验证的基础,可指导 AI 系统能够在多大程度上根据自身的机制进行控制和迭代,同时又要受到由用户或监管要求所设定的系统限制条件的约束。在 GxP 环境下控制设计分为 5 期,AI 自主性分为 6 期,AI 成熟度验证水平分为 6 级,是制药行业 AI 合规验证的行业标准基础框架^[16]。

2023 年 5 月,美国 FDA 颁布了《药物和生物制品开发中使用 AI 和 ML: 讨论文章和反馈请求》,就 AI/ML 的验证与确认、模型开发、性能和监测、数据的质量与可靠性以及 AI/ML 模型开发的管理与透明度等方面公开征求意见^[17]。

2024 年 8 月,欧盟正式生效了《AI 法案》,这是一个全面的法律框架,旨在协调整个欧盟使用 AI 的规则^[18]。继美国 FDA 发布讨论文章后,欧盟成为首个发布 AI 使用法律框架的监管机构。

2024 年 9 月, EMA 颁布了《关于在药物生命周期中使用 AI 的思考文件》, 指出在药物非临床开发领域 AI/ML 的应用, 不仅能在数据分析和解释方面实现性能提升, 还包括采用 AI/ML 的建模方法来替代、减少和优化对动物的使用, 可提高人类外推性^[19]。

2025 年 1 月, 美国 FDA 颁布了《关于使用 AI 支持药物和生物制品监管决策的考虑要点》指南草案, 其适用范围包括在药物非临床研究阶段使用 AI 模型生成信息或数据, 这意味着包括毒性病理学在内的非临床安全性评价使用 AI 纳入美国 FDA 的监管范围^[20]。

2026 年 1 月, 美国 FDA 与 EMA 联合颁布了《药物开发中良好 AI 实践的指导原则》, 概述了一套共同原则以指导、加强和促进 AI 的使用, 并在药物生命周期的所有阶段生成证据。该指导原则旨在为制定符合 AI 技术独特性的良好实践奠定基础, 还将有助于推动 AI 这一快速发展领域的未来发展^[21-22]。

我国国家药品监督管理局目前暂未发布与非临床毒性病理学 AI 相关的指导原则, 但是国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心分别于 2019 年、2022 年和 2023 年发布了 3 个 AI 或深度学习辅助医疗器械或软件审查和审评相关指导原则。2019 年 6 月发布了《深度学习辅助决策医疗器械软件审评要点》, 适用于深度学习辅助决策医疗器械软件(含独立软件、软件组件)的注册申报^[23]。2022 年 3 月发布了《人工智能医疗器械注册审查指导原则》, 旨在指导注册申请人建立 AI 医疗器械生存周期过程和准备 AI 医疗器械注册申报资料, 同时规范 AI 医疗器械的技术审评要求, 为 AI 医疗器械、质量管理软件的体系核查提供参考^[24]。2023 年 11 月发布了《人工智能辅助检测医疗器械(软件)临床评价注册审查指导原则》, 旨在指导注册申请人开展 AI 辅助检测类医疗器械临床评价的资料准备, 同时为技术审评部门审评 AI 辅助检测类产品临床评价资料提供参考^[25]。

3 非临床毒性病理学中 AI 模型开发的考虑要点

尽管目前已发表的论著与监管指南总体面向临床应用, 但其阐述的大多数原则同样可适用于非临床毒性病理学。用于毒性病理学的 AI 算法通常涉及各类模式识别任务, 例如在组织学图像中识别特定特征、结构或病变。模式识别一般在图块级、目标级或像素级开展。在部分场景下, 相关任务还可基于 WSI 进行标签预测, 例如判断图像为正常或

异常^[6]。下文将重点讨论非临床毒性病理学中 AI 模型开发中的真值数据集建立、真值数据集的质量要求、偏差的检测与控制、数据增强的使用方法、AI 算法的准确度与精密度评估、AI 算法的可解释性及生命周期管理等考虑要点。

3.1 真值数据集的建立

开发高性能 AI 算法的核心要求是具备高质量、标注准确的真值数据集。建立高质量的真值数据集, 需要多种来源的 WSI, 例如不同机构、不同品牌切片扫描仪、不同染色规程等生成的数字切片, 而建立这类数据集并非易事。欧洲公私合作倡议中的 IMI bigpicture 项目旨在解决这一问题, 该项目预计可收集超过 200 万张来自动物模型与非临床毒性试验的 WSI 数据^[26]。

此外, 由人工完成的真值标注不可避免地存在差异, 同时还会受到图像放大倍数不一致、标注工具和标注规程等多种因素的影响, 导致真值标注结果不一致。为应对这些挑战, 近年来业界提出了基于共识的标注方法, 例如使用算法进行自动化数字组织图像分析时, 应保证至少 3 名具有兽医病理学或毒性病理学资格认证的毒性病理学家达成一致^[27]; 或者是通过使用参考数据集, 这类参考数据集为经过严格质控的小型真值数据集, 并附带详细的标注操作规范, 能够有效降低差异并提升真值数据的可靠性^[28-29]。Lopez-Perez 等^[30]采用 2 种不同的训练数据集, 其中一个训练数据集(笔者认为是金标准)是由具有专业资质认证的病理学家生成的, 而另一个训练数据集则是由医学学生生成。通过使用 ML 方法来优化由医学学生生成的训练数据集, AI 算法结果与以金标准作为训练数据集的结果基本一致。

3.2 真值数据集的质量要求

真值数据集的质量与规模取决于模型的标签类型以及 AI 算法的复杂程度。一个好的真值数据集必须具备准确性、类别均衡性、完整性和多样性等特征。其中, 准确性至关重要, 因为真值中的错误会直接导致模型性能下降。类别均衡性可确保数据集中各类标签的比例恰当, 最大程度减少可能影响训练效果的类别失衡问题。

真值数据应能涵盖 AI 算法在实际应用中可能遇到的各类真实场景, 以使其在处理全新的数据时性能良好。真值数据还应涵盖多种数据场景, 要涵盖分析前和分析时的各种变量, 例如组织来源(不同动物品系/种属)、染色方法[不同的苏木精-伊红

(HE) 染色试剂盒]、样本格式(组织芯片、纵向切片或横向切片)、以及切片数字化(不同品牌的切片扫描仪和放大倍数等)的差异。

训练集与测试集在算法开发和验证中具有不同作用,因此二者在质量要求上存在差异。训练集首选无错误的标签,但在训练阶段处理有标签噪声的技术,使得轻微标注误差具备可控性^[31]。但是,用于监管申报与性能指标计算的测试集必须没有错误。我国国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心于 2022 年 3 月发布的《人工智能医疗器械注册审查指导原则》规定:可用于软件确认测试的第三方数据库即为测评数据库。测评数据库除满足数据库通用要求外,还应满足以下专用要求,包括权威性、科学性、规范性、多样性、封闭性和动态性等要求^[24]。同样,尽管真值数据集常因某些标签天然存在而呈现固有失衡,但在建立测试集时应避免对特定类别采样过度或采样不足,否则会导致性能指标出现偏差。

3.3 偏差的检测与控制

如何检测与控制真值数据中的偏差是建立 AI 算法面临的主要问题之一,在毒性病理学相关应用中尤为突出。偏差可来源于影响毒性病理学家标注的视觉陷阱与认知陷阱^[32]。视觉陷阱是指主观感知偏离客观事实,例如视觉错觉会影响对特征大小、强度或颜色的判断。认知陷阱则包括诊断漂移,或者毒性病理学家如果事先知晓处理组别信息(即非盲法诊断)会影响诊断结果,可能会导致偏差发生。

偏差也可来源于非人为因素,并对 AI 算法产生非预期影响。近期的 1 项研究使用癌症基因组图谱的 HE 染色切片训练 AI 算法进行肿瘤分型,结果发现该算法并非依据组织形态学特征识别肿瘤,而是根据样本来源的医院进行判断^[33]。这一现象凸显了合理进行数据预处理的重要性,例如移除 WSI 中的元数据,并且使用多种来源数据,以避免算法学习与组织学无关但与来源相关的模式。

在毒性病理学领域,交叉验证还面临额外挑战,即从 WSI 中提取图块时,如果同一实验同一动物的病变同时出现在训练集与测试集,就会造成数据污染,导致验证结果无法充分概括算法处理新数据的性能。因此,必须严格避免将同一动物的图块同时纳入训练集与测试集。此外,罕见类别往往缺乏充足的真值数据,在交叉验证过程中可能在训练集或测试集中代表性不足。

3.4 使用数据增强方法

使用组织病理学图像数据集训练 AI 模型时,面临着数据维度高、标注样本有限、染色规程与成像设备差异大等挑战。数据增强是提升数据集多样性、缓解过拟合并提高模型对新数据泛化能力的关键策略之一。针对组织病理学的数据增强方法必须满足特定领域的需求,例如处理染色带来的颜色差异、保留生物学特征的空间结构等。目前相关研究主要包括染色特异性颜色转换、几何增强、生成式合成数据以及全自动增强流程,但针对毒性病理学的最佳数据增强方法尚未达成共识^[34]。

针对 HE 染色设计的颜色增强方法,已被广泛用于解决切片制备与成像过程中的差异。HE 颜色转换等技术可引入真实的染色差异,提升 AI 算法在有丝分裂检测、肿瘤分类等任务中的鲁棒性^[35]。双层优化、RandAugment 等自动化框架通过省去人工选择步骤进一步优化增强效果,性能优于传统方法^[36]。

生成模型尤其是生成对抗网络(GAN),通过生成合成组织病理学图像可缓解数据稀缺与类别不平衡问题^[37-38]。辅助分类器 GAN、扩散模型等方法在增强样本稀缺类别、提升模型性能方面具有潜力。然而,合成图像的真实性与生物保真度仍存争议。

研究人员还对几何增强与图块级增强方法展开了探索,其中包括图块拼接及区域级转换等技术^[39-40]。上述方法能够在保持空间一致性的前提下,实现具有生物学意义的增强,特别适用于多示例学习等任务。

3.5 AI 算法的性能指标评估

病理学领域 AI 算法的性能指标可按任务类型分为分类或分割 2 大类。分割算法常用戴斯相似系数(F1 分数)或交并比(雅卡尔指数),在 0~1 的取值范围内衡量某一类别的真实区域与预测区域之间的重叠程度,0 表示无重叠(性能较差),1 表示完全重叠(性能理想)。分类算法常用受试者操作特征曲线(ROC)曲线下面积(AUC),取值范围同样为 0~1。ROC 曲线以不同阈值绘制真阳性率与假阳性率的变化曲线。多分类任务可对每个类别分别生成 ROC 曲线。但是,上述指标存在局限性,尤其易受到类别不平衡、WSI 特征聚合等问题影响,且在下游决策中的可解释性也存在不足。例如,尽管 F1 分数越接近 1 越理想,但受数据质量、多样性、任务复杂度与算法选择等现实因素影响,实际应用中常出现 F1 分数不理想(例如 0.8)的情况。虽然分数越高通常代表性能越好,但不应作为算法

验收的唯一标准。相反,指标的置信区间可以展示可能的取值范围,从而更清晰地反映其可靠性。

使用具有正交指标的独立数据集(病理学家的评分)可进一步验证算法在真实数据中的性能。例如,鲁浩达^[41]基于组织形态学分析的小鼠生精小管自动分期研究中,在独立测试集中将构建的模型和资深病理医生以及 5 年从业经验病理医生的注释进行比较,结果表明该模型达到了具有 5 年从业经验病理医生的水平。总体而言,必须评估 AI 算法是否带来切实获益,例如在图像处理、生成有效信息方面提升速度、准确度或可扩展性。最后,对这些指标的解释与报告需结合具体领域与任务审慎开展,并且纳入专家反馈(病理学家参与)对评价算法的实际应用价值至关重要^[42]。

3.6 AI 算法的可解释性

除性能指标外,AI 算法的可解释性同样关键。毒性病理学 AI 模型应具备可解释性,使其决策过程能被病理学家及其他相关人员理解。XAI 通过揭示 AI 模型得出结论的内在机制,解决 AI 的“黑箱”问题,从而提升可信度与可靠性。美国 FDA、EMA 等监管机构均强调 AI 算法需具备人类可解释特征(HIF),但目前专门针对毒性病理学的指南仍较少^[19,43]。

热力图与显著图是常用的 HIF,用于可视化展示 AI 模型的决策过程^[44]。显著图突出单个像素对分类决策的贡献度。例如,如果算法更关注背景像素而非目标区域像素,就可能导致错误分类。与之相对,热力图展示图像中更大范围区域对决策的影响,并提供互补的更高层级信息。显著图反映自下而上的感知特征,热力图则反映自上而下的语义与语境信息。

尽管应用广泛,这类定性工具仍存在局限性。首先,其解释往往具有主观性,需依赖病理学家的专业判断。其次,热力图与显著图具有模型特异性,不同 AI 架构完成相同任务可能生成不一致的可视化结果,这种差异性会降低其不同模型间的通用性。近年来相关研究正通过为 HIF 引入定量指标解决上述问题。例如,Boggust 等^[45]提出了显著度得分,是一种基于特征的重要性评分,可描述在给定标签下该特征对模型输出的影响程度。

3.7 AI 算法的全生命周期管理

AI 算法开发成功的典型标志,通常是其能够在目标应用场景中实现常规使用。在遵循 GLP 规范框架下,经过验证的 AI 算法若将持续使用,就必须开

展全生命周期管理以维持其可信度。全生命周期管理是指对 AI 算法输入或输出发生的任何变更(无论无意或有意)进行监测与管理,确保算法始终适用。

美国 FDA 于 2025 年 1 月颁布的《关于使用 AI 支持药物和生物制品监管决策的考虑要点》指南草案指出,对用于支持或生成监管决策数据的 AI 算法,应制定并实施全生命周期维护计划,而且全生命周期维护计划需包含数据漂移检查与模型性能定期监测,以确保 AI 算法在使用中符合目的要求^[18]。建议采用基于风险的方法进行全生命周期管理,以评估输入数据变化对 AI 算法的影响。在毒性病理学实际工作中,当组织学图像来自不同机构或染色规程发生系统性变更并可能影响切片的颜色特征时,均会导致输入数据发生变化。根据评估结果,可能需要对模型进行重新训练和/或重新验证。

我国国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心于 2019 年 6 月发布的《深度学习辅助决策医疗器械软件审评要点》,明确了审评的重点在于软件的数据质量控制、算法泛化能力和临床使用风险,并提出了基于风险的全生命周期管理是此类软件监管的基本方法^[23,46]。

美国 FDA 和 EMA 于 2026 年 1 月联合颁布的《药物研发中良好 AI 实践的指导原则》,其中第 9 项指导原则是关于生命周期管理,要求基于风险的质量管理体系贯穿 AI 技术的全生命周期,包括用于问题的发现、评估与解决。AI 技术需接受定期监测与阶段性重新评估以保证其性能稳定(应对数据漂移)^[21-22]。

4 AI 在非临床毒性病理学中应用面临的挑战与未来发展方向

4.1 克服 AI 在毒性病理学应用的特定挑战

病理学家在非临床毒性实验中所进行的综合性病理学评估涉及多项复杂的任务,这些任务难以通过计算方法复现。此外,毒性病理学领域的高度复杂性对 AI 构成了巨大挑战。毒性病理学评估涉及肉眼观察和显微镜下检查多个种属和不同品系实验动物,每个非临床毒性实验使用动物数量较多,每只动物需检查多达 60 个脏器,而且每个脏器均包含亚结构。同时,每个脏器乃至其亚结构均可能出现各类人工假象、背景改变、与操作相关或受试物相关改变。

目前构建的病理学 AI 算法通常在同一套预先定义的类别上进行训练与测试,从而可对某一特定

脏器、某一特定动物种属中预期的给药相关病变进行定量分析。然而,这种闭集方法在毒性病理学所面临的多变且不可预知的场景中存在局限性。为应对这种差异性并确保真实情况的适用性,应采用开集识别技术。这类方法可构建更稳健的 AI 模型,识别并分类训练集中未包含的新的或非预期特征,使其更适用于毒性病理学的常规评估工作^[47]。

如果将 AI 工具整合至毒性病理学工作流程,可带来诸多益处,包括简化组织学处理流程,减少实验动物使用数量,提升毒性病理学评估的效率、一致性与准确性,最大限度减少观察者间的偏差与差异,加快报告出具速度,并在毒性病理学评价中揭示病变的发病机制等更多信息。

4.2 打破毒性病理学家对 AI 的认知壁垒

2023 年 5 月,欧洲毒性病理学会联合美国毒性病理学会、英国毒性病理学会等学会面向欧美药企、合同研究组织(CRO)、学术等机构的毒性病理从业者开展了一项调查,旨在呈现 AI 在毒性病理学领域的应用现状,收集并分享经验教训,以及当前 AI 方法在投资回报、效率与质量方面的早期数据。最终结论为 AI 在毒性病理学领域已日趋成熟,尽管仍存在一些不确定之处,但多数毒性病理学家对其开发持支持态度。一个显著特点是,受访者对 AI 的认知与采纳程度差异极大。尽管毒性病理学业内对这类技术普遍抱有热情,但对 AI 算法的整体理解、信任度及其在毒性病理学中的附加值普遍偏低,表明仍需加强认知普及与教育培训^[5]。

消除毒性病理学家对 AI 的抵触心理,不能仅靠 AI 技术本身的先进性论证,更需通过可解释的 AI 模型输出、贴合工作流程的实用工具以及系统的继续教育和培训,让越来越多的毒性病理学家在实践中建立信任,认识到 AI 算法作为辅助诊断工具的真实价值,从而推动 AI 从边缘试探成为毒性病理学评价常规辅助诊断方法之一。

4.3 基础模型与不同类型 AI 的应用

毒性病理学需要更广泛通用性更强的 AI 框架,应能涵盖多器官系统、多种动物种属中全部的组织结构与组织病理学形态多样性,这种全面性对于处理毒性病理学中高度可变的病变至关重要。诺华公司开发的 HistoNet 是首个公开发表的、专门使用毒性病理学数据进行训练的基础模型,能够用于人工假象检测、病变严重程度分级和基于内容的图像检索等^[48]。

生成式 AI 是指基于海量数据集训练的 AI 系统,能够根据从现有数据中学习到的模式和结构创造新内容,例如文本、图像或视频。大型语言模型可以使用标准化术语撰写病变描述的草稿,或通过汇总结果表中的数据生成病理学报告草稿。多模态 AI 可整合来自不同来源或模态的数据,例如组织病理学图像、临床病理学和分子水平检测结果,以提供更全面或整体的评估。这些方法将帮助 AI 算法对病变是否为有害作用进行判断,确定无可见有害作用水平(NOEL),并简化将相关病理学描述整合到病理学报告中的流程。

4.4 AI 辅助毒性病理学的应用

随着数字中国战略的深入实施和“AI+”行动的全面铺开,国内毒性病理学界也迎来了智能化转型的战略机遇期。目前国内多家研究机构或大型 CRO 也已逐步开展应用 AI 辅助毒性病理学诊断算法的开发工作,包括建立机构内 WSI 数据库、标注 WSI 以建立 AI 辅助病理诊断的数据集、探索建立 AI 算法辅助疾病模型的定量分析等。

鲁浩达^[41]使用了开源的图像分割标注工具 Qupath 对 162 例性成熟的小鼠睾丸进行标注,在对模型的训练、验证以及评估后,构建了基于组织形态学分析的小鼠生精小管 I~XII 期自动分期模型。在独立测试集中将构建的模型和资深病理医生以及 5 年经验病理医生的注释进行比较,结果表明该模型达到了具有 5 年从业经验的病理医生的水平。

林志等^[49]采用深度学习卷积神经网络中的 DenseNet 算法,在 HALO AI 组织病理图像分析系统中构建了小鼠胃鳞状细胞癌的辅助诊断模型。在完成数据标注和算法模型构建后,对算法模型进行了性能评估,结果表明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。同时也为后续《毒性病理学图像数据标注的质量控制要求》团体标准中的工作流程的建立奠定了基础。

2026 年 6 月 26 日,由中国药学会毒性病理专业委员会完成的《毒性病理学图像数据标注的质量控制要求》团体标准已进入征求意见环节^[50]。该团体标准依托于国内多家 GLP 机构的非临床药物安全性评价实验,目标是制定适用于非临床药物安全性评价的毒性病理学图像数据标注的质量控制标准规范,以确保数据标注的准确性和一致性,推动 AI 在我国毒性病理学行业规范化发展,为 AI 技术在药物安全性评价领域的广泛应用提供支持。

5 结语与展望

AI 有望在非临床毒性病理学评价的多个关键环节发挥重要作用,例如切片的质量控制、识别偏离正常形态的组织区域、辅助识别可能的靶器官、完成初步诊断与病变分级,从而提高毒性病理学评价的整体效率与准确性。AI 还可减少毒性病理学家间及毒性病理学家自身的差异。另外,借助生成式 AI 模型,可基于毒性病理学家确认后的 AI 算法模型的结果自动生成病理学报告草稿,进一步提升工作效率,简化整个毒性病理学评价方式和工作流程。尽管在药物非临床毒性病理学评价中应用 AI 仍面临诸多挑战,但 AI 辅助毒性病理诊断的益处不言而喻,不仅能提升工作效率,还将全面提高毒性病理学家的工作质量与影响力。通过积极拥抱 AI 技术并参与其开发、验证和使用,毒性病理学家能确保 AI 成为提升自身专业能力和辅助诊断的有力工具,而非替代毒性病理学家的工作。

总之,当前是我国毒性病理学发展的关键时期,需要整个制药行业和非临床药物安全性评价机构共同致力于发展与创新,以 AI 算法开发及应用与毒性病理学深度融合为抓手,为毒性病理学家更精准的病理诊断和数据解读、更高效的工作方式和流程奠定基础,并不断推动我国毒性病理学从业人员的理论和实践水平与国际先进国家接轨和持续快速发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang X M, Gao T H, Cai Q Y, et al. Artificial intelligence in digital pathology diagnosis and analysis: Technologies, challenges, and future prospects [J]. *Mil Med Res*, 2026, 12(1): 93.
- [2] Jiang S W, Guo C F, Song P M, et al. High-throughput digital pathology via a handheld, multiplexed, and AI-powered ptychographic whole slide scanner [J]. *Lab Chip*, 2022, 22(14): 2657-2670.
- [3] Eloy C, Marques A, Pinto J, et al. Artificial intelligence-assisted cancer diagnosis improves the efficiency of pathologists in prostatic biopsies [J]. *Virchows Arch*, 2023, 482(3): 595-604.
- [4] 滕伊洋, 孟娜, 侯敏博, 等. 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 [J]. *药物评价研究*, 2025, 48(4): 1050-1057.
- [5] Teng Y Y, Meng N, Hou M B, et al. Application advance of digital tissue image analysis and artificial intelligence intoxicologic pathology [J]. *Drug Eval Res*, 2025, 48(4): 1050-1057.
- [6] 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.
- [7] Pohlmeyer-Esch G, Halsey C, Boisclair J, et al. Digital pathology and artificial intelligence applied to nonclinical toxicology pathology-the current state, challenges, and future directions [J]. *Toxicol Pathol*, 2025, 53(6): 516-535.
- [8] 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.
- [9] 李一昊, 滕伊洋, 张亚群, 等. 毒性病理学中人工智能和机器学习的应用研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(6): 598-604.
- [10] Li Y H, Teng Y Y, Zhang Y Q, et al. Research progress in application of artificial intelligence and machine learning in toxicologic pathology [J]. *Chin J New Drugs*, 2023, 32(6): 598-604.
- [11] Abels E, Pantanowitz L, Aeffner F, et al. Computational pathology definitions, best practices, and recommendations for regulatory guidance: A white paper from the Digital Pathology Association [J]. *J Pathol*, 2019, 249(3): 286-294.
- [12] Aeffner 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.
- [13] Turner O C, Aeffner 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.
- [14] Barredo Arrieta A, Díaz-Rodríguez N, Del Ser J, et al. Explainable Artificial Intelligence (XAI): Concepts, taxonomies, opportunities and challenges toward responsible AI [J]. *Inf Fusion*, 2020, 58: 82-115.
- [15] 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.
- [16] European Commission. High-level expert group on artificial intelligence. Ethics guidelines for trustworthy AI [EB/OL]. (2019-04-08) [2026-04-15] <https://digital->

- strategy.ec.europa.eu/en/library/ethics-guidelines-trustworthy-ai.
- [15] Organization for Economic Co-operation and Development. OECD good laboratory practice: frequently asked questions (FAQ) [EB/OL]. (2020-06-15) [2026-04-15] <https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/topics/policy-sub-issues/testing-of-chemicals/good-laboratory-practice-frequently-asked-questions.pdf>.
- [16] Erdmann N, Blumenthal R, Baumann I, et al. AI maturity model for GxP application: A foundation for AI validation. pharmaceutical engineering. [EB/OL]. (2022-04-01) [2026-04-15]. <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/march-april-2022/ai-maturity-model-gxp-application-foundation-ai>.
- [17] United States Food and Drug Administration. Using artificial intelligence and machine learning in the development of drug and biological products. discussion paper and request for feedback. [EB/OL]. (2025-02-01) [2026-04-15]. <https://www.fda.gov/media/167973/download>.
- [18] European Union. Regulation (EU) 2024/1689 of the European Parliament and of the Council of 13 June 2024 laying down harmonised rules on artificial intelligence and amending Regulations (EC) No300/2008, (EU) No 167/2013, (EU) No 168/2013, (EU) 2018/858, (EU) 2018/1139 and (EU) 2019/2144 and Directives 2014/90/EU, (EU) 2016/797 and (EU) 2020/1828 (Artificial Intelligence Act). [EB/OL]. (2024-08-01) [2026-04-15]. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2024/1689/oj>.
- [19] European Medicines Agency. Reflection paper on the use of artificial intelligence (AI) in the medicinal product lifecycle [EB/OL]. (2024-09-11) [2026-04-15]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientificguideline/draft-reflection-paper-use-artificial-intelligence-ai-medicinalproduct-lifecycle_en.pdf.
- [20] United States Food and Drug Administration. Considerations for the use of artificial intelligence to support regulatory decision-making for drug and biological products [EB/OL]. (2025-05-11) [2026-04-15]. <https://www.fda.gov/media/184830/download>.
- [21] European Medicines Agency. Guiding principles of good AI practice in drug development [EB/OL]. (2026-01-14) [2026-04-15]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/guiding-principles-good-ai-practice-drug-development_en.pdf.
- [22] United States Food and Drug Administration. Guiding principles of good AI practice in drug development [EB/OL]. (2026-01-14) [2026-04-15]. <https://www.fda.gov/media/189581/download>.
- [23] 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心. 深度学习辅助决策医疗器械软件审评要点 [EB/OL]. (2019-06-28) [2026-04-15]. <https://www.cmde.org.cn/xwdt/zxyw/20190628151300923.html>.
Center For Medical Device Evaluation, NMPA. Key points for the review of medical device software assisted by deep learning for decision-making purposes [EB/OL]. (2019-06-28) [2026-04-15]. <https://www.cmde.org.cn/xwdt/zxyw/20190628151300923.html>.
- [24] 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心. 人工智能医疗器械注册审查指导原则 [EB/OL]. (2022-03-09) [2026-04-15]. <https://www.cmde.org.cn/flfg/zdyz/zdyzwbk/20220309091014461.html>.
Center For Medical Device Evaluation, NMPA. Principles for the review of registration of artificial intelligence medical devices [EB/OL]. (2022-03-09) [2026-04-15] <https://www.cmde.org.cn/flfg/zdyz/zdyzwbk/20220309091014461.html>.
- [25] 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心. 人工智能辅助检测医疗器械(软件)临床评价注册审查指导原则(2023年第38号) [EB/OL]. (2023-11-07) [2026-04-15]. <https://www.cmde.org.cn/xwdt/shpgzg/gztg/20231107153309174.html>.
- [26] Moulin P, Grünberg K, Barale-Thomas E, et al. IMI-bigpicture: A central repository for digital pathology [J]. Toxicol Pathol, 2021, 49(4): 711-713.
- [27] 滕伊洋, 张亚群, 李一昊, 等. 毒性病理学及人工智能数字组织图像分析质量控制概述 [J]. 中国新药杂志, 2024, 33(5): 441-448.
Teng Y Y, Zhang Y Q, Li Y H, et al. Overview of quality control for digital tissue image analysis in artificial intelligence and toxicologic pathology [J]. Chin J New Drugs, 2024, 33(5): 441-448.
- [28] Montezuma D, Oliveira S P, Neto P C, et al. Annotating for artificial intelligence applications in digital pathology: A practical guide for pathologists and researchers [J]. Mod Pathol, 2023, 36(4): 100086.
- [29] Wahab N, Miligy I M, Dodd K, et al. Semantic annotation for computational pathology: Multidisciplinary experience and best practice recommendations [J]. J Pathol Clin Res, 2022, 8(2): 116-128.
- [30] López-Pérez M, Amgad M, Morales-Álvarez P, et al. Learning from crowds in digital pathology using scalable variational Gaussian processes [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 11612.
- [31] Karimi D, Dou H R, Warfield S K, et al. Deep learning with noisy labels: Exploring techniques and remedies in medical image analysis [J]. Med Image Anal, 2020, 65: 101759.

- [32] Aeffner F, Wilson K, Martin N T, et al. The gold standard paradox in digital image analysis: Manual versus automated scoring as ground truth [J]. Arch Pathol Lab Med, 2017, 141(9): 1267-1275.
- [33] Dehkharghanian T, Bidgoli A A, Riasatian A, et al. Biased data, biased AI: Deep networks predict the acquisition site of TCGA images [J]. Diagn Pathol, 2023, 18(1): 67.
- [34] Otálora S, Atzori M, Andrearczyk V, et al. Staining invariant features for improving generalization of deep convolutional neural networks in computational pathology [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2019, 7: 198.
- [35] Tellez D, Balkenhol M, Otte-Holler I, et al. Whole-slide mitosis detection in H&E breast histology using PHH3 as a reference to train distilled stain-invariant convolutional networks [J]. IEEE Trans Med Imaging, 2018, 37(9): 2126-2136.
- [36] Faryna K, Van der Laak J, Litjens G. Tailoring automated data augmentation to H&E-stained histopathology [A]. // Proceedings of the Fourth Conference on Medical Imaging with Deep Learning [C]. PMLR Medical imaging with deep learning, 2021: 168-178,.
- [37] Dhivya S, Mohanavalli S, Karthika S, et al. GAN based data augmentation for enhanced tumor classification [C]//2020 4th International Conference on Computer, Communication and Signal Processing (ICCCSP). September 28-29, 2020. Chennai, India. IEEE, 2020: 1-5.
- [38] Gheshlaghi S H, Nok Enoch Kan C, Ye D H. Breast cancer histopathological image classification with adversarial image synthesis [A] // 2021 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC) [C]. Mexico: IEEE, 2021: 3387-3390.
- [39] Tavolara T E, Niazi M K K, Gurcan M N. Simple patch-wise transformations serve as a mechanism for slide-level augmentation for multiple instance learning applications [C]//Medical Imaging 2023: Digital and Computational Pathology. February 19-24, 2023. San Diego, USA. SPIE, 2023: 53.
- [40] Wang J M, Kim C S, Kwak J T. Patch stitching data augmentation for cancer classification in pathology images [C] // Medical Imaging 2024: Digital and Computational Pathology. February 18-23, 2024. San Diego, USA. SPIE, 2024: 48.
- [41] 鲁浩达. 基于组织形态学分析的小鼠生精管自动分期 [D]. 南京: 南京信息工程大学, 2022.
Lu H D. Automatic staging of mouse seminiferous tubules based on histopathological image analysis [D]. Nanjing: Nanjing University of Information Science and Technology, 2022.
- [42] Rai T, Morisi A, Bacci B, et al. Keeping pathologists in the loop and an adaptive F1-score threshold method for mitosis detection in canine perivascular wall tumours [J]. Cancers, 2024, 16(3): 644.
- [43] United States Food and Drug Administration. Artificial intelligence and machine learning (AI/ML) for biological and other products regulated by CBER [EB/OL]. (2025-02-26) [2026-04-15]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/artificial-intelligence-and-machine-learning-aiml-biological-and-other-products-regulated-cber>.
- [44] Ras G, Xie N, Van Gerven M, et al. Explainable deep learning: A field guide for the uninitiated [J]. J. J. J., 2022, 73: 329-397.
- [45] Boggust A, Suresh H, Strobel H, et al. Saliency cards: A framework to characterize and compare saliency methods [A] // 2023 ACM Conference on Fairness Accountability and Transparency [C]. Chicago: ACM, 2023: 285-296.
- [46] 谢寅, 任禹珂, 张嶙, 等. 人工智能在毒性病理学中应用和人工智能医疗器械监管的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(7): 2031-2038.
Xie Y, Ren Y K, Zhang D, et al. Research progress on artificial intelligence in toxicologic pathology and regulatory research of AI-based medical devices [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(7): 2031-2038.
- [47] Slootweg I, García-De-La-Puente N P, Litjens G, et al. Self-supervised large-scale kidney abnormality detection in drug safety assessment studies [A] // Medical Imaging 2026: Digital and Computational Pathology [C]. Vancouver: SPIE, 2026: 13.
- [48] 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.
- [49] 林志, 任禹珂, 赵永田, 等. 应用深度学习卷积神经网络识别小鼠胃鳞状细胞癌 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(8): 1687-1694.
Lin Z, Ren Y K, Zhao Y T, et al. Application of deep learning convolutional neural networks to identify gastric squamous cell carcinoma in mice [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(8): 1687-1694.
- [50] 关于征求团体标准《毒性病理学图像数据标注的质量控制要求》等意见的通知 [EB/OL]. (2026-06-26) [2026-07-21]. <https://cpa.org.cn/index.phpdo=info&cid=78857>. Notice on soliciting comments on the group standard “quality control requirements for toxicological pathology image data annotation” and others [EB/OL] (2026-06-26) [2026-07-21]. <https://cpa.org.cn/index.phpdo=info&cid=78857>.

[责任编辑 刘东博]