

## 毒性病理学中人工智能和机器学习的应用研究进展

李一昊<sup>1</sup>,滕伊洋<sup>2,3</sup>,张亚群<sup>1</sup>,钱庄<sup>2</sup>,胡文元<sup>1</sup>,钟小群<sup>1</sup>,胡静<sup>1</sup>,陈晓俊<sup>1</sup>,闫振龙<sup>1</sup>,彭瑞楠<sup>1</sup>,  
王娅<sup>1</sup>,李慧<sup>1</sup>,葛建雅<sup>1</sup>,缪成贤<sup>1</sup>,邵薇<sup>1</sup>,吕建军<sup>1</sup>,大平东子<sup>2</sup>

(1 益诺思生物技术南通有限公司,南通 226133; 2 上海益诺思生物技术股份有限公司,上海 200043;  
3 中国医药工业研究总院,上海 201203)

**[摘要]** 毒性病理学是促进动物和人类健康发展最有价值的学科之一,药物非临床安全性评价毒性研究中对石蜡包埋、苏木精和伊红染色切片的组织病理学检查是毒性病理学评价的金标准。数字毒性病理学、人工智能(artificial intelligence, AI)尤其是机器学习(machine learning, ML)是全球颠覆性、快速发展的技术领域,其对组织病理学领域的影响正在迅速显现。组织病理学检查种类繁多算法的发展和应用,表明人工智能病理学平台可深度影响将来数字毒性病理学、精准医疗和个性化医疗。然而,与所有其他革命性的技术相同,人工智能病理学平台在实施和应用过程中存在诸多挑战。本文综述了人工智能和机器学习的发展、人工智能在毒性病理学中的应用、机器学习在数字毒性病理学中的应用以及人工智能对数字毒性病理学的影响,以期为我国毒性病理学中人工智能和机器学习的应用提供一定参考。

**[关键词]** 毒性病理学;人工智能;机器学习;深度学习;人工神经网络

**[中图分类号]** R99 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)06-0598-07

## Research progress in application of artificial intelligence and machine learning in toxicologic pathology

LI Yi-hao<sup>1</sup>, TENG Yi-yang<sup>2,3</sup>, ZHANG Ya-qun<sup>1</sup>, QIAN Zhuang<sup>2</sup>, HU Wen-yuan<sup>1</sup>, ZHONG Xiao-qun<sup>1</sup>,  
HU Jing<sup>1</sup>, CHEN Xiao-jun<sup>1</sup>, YAN Zhen-long<sup>1</sup>, PENG Rui-nan<sup>1</sup>, WANG Ya<sup>1</sup>, LI Hui<sup>1</sup>, GE Jian-ya<sup>1</sup>,  
MIAO Cheng-xian<sup>1</sup>, SHAO Wei<sup>1</sup>, LV Jian-jun<sup>1</sup>, OHIRA Toko<sup>2</sup>

(1 InnoStar Bio-Tech Nantong Co., Ltd., Nantong 226133, China; 2 Shanghai InnoStar Bio-Tech Co., Ltd.,  
Shanghai 200043, China; 3 China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China)

**[Abstract]** Toxicologic pathology is one of the most valuable disciplines contributing to the advancement of animal and human health. The gold standard of the toxicologic pathology evaluation in toxicity studies during nonclinical safety evaluation of drugs is considered to be the histopathological examination of paraffin-embedded, hematoxylin and eosin-stained tissue sections. Digital toxicologic pathology, artificial intelligence (AI), and in particular machine learning (ML) are globally disruptive, rapidly growing sectors of technology whose impact on the field of histopathology is quickly being realized. The development and application of increasing numbers of algorithms in the histopathological field have demonstrated that AI pathology platforms are now poised to truly

**[基金项目]** 干细胞治疗产品的规范化与规模化生产及质量评价研究(G2021086002L)

**[作者简介]** 李一昊,男,硕士,主要从事药物非临床安全性评价毒性病理学诊断工作。联系电话:(0513)80180188,E-mail: yhli@innostar.cn。  
共同第一作者:滕伊洋,女,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。

**[通讯作者]** 吕建军,男,博士,主任药师,研究生导师,主要从事药物非临床安全性评价毒性病理学诊断工作。联系电话:(0513)80180668-80707,E-mail: jilv@innostar.cn。大平东子,女,博士,主要从事药物非临床安全性评价毒性病理学诊断工作。联系电话:(021)60211999,  
E-mail: tohira@innostar.cn。

impact the future of digital toxicologic pathology, precision medicine, and personalized medicine. However, as with all great technological advances, there are implementation and adoption challenges. The development of AI and ML, application of AI in toxicologic pathology, application of ML in digital toxicologic pathology, and impact of AI on digital toxicologic pathology were reviewed in the paper, in order to provide some references for applying AI and ML in toxicologic pathology in China.

**[Key words]** toxicologic pathology; artificial intelligence; machine learning; deep learning; artificial neural network

药物非临床安全性评价中的毒性病理学评估是一般毒性试验和致癌试验的重要组成部分,对石蜡包埋、苏木精和伊红染色切片的组织病理学检查结果判定是毒性病理学评价的金标准。这些标准化的方法是经过时间检验的并将继续在药物非临床安全性评价中发挥关键作用<sup>[1]</sup>。数字毒性病理学、人工智能(artificial intelligence, AI)和机器学习(machine learning, ML)能显著提高毒性病理学家的工作效率和质量。过去数字毒性病理学、AI和ML的发展因计算成本、组织病理学数据无法有效数字化而较慢。近10年来,随着计算病理学(computational pathology)和卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)的迅速发展<sup>[1-4]</sup>,在医学成像领域不断接纳吸收新技术,随之产生了一些令人印象深刻的、可与人脑相匹敌,甚至是高于人脑的全新应用。AI在快速、准确地完成重复性和涉及细节的任务方面始终优于人类,在不考虑时间限制的情况下,AI对全切片图像(whole slide image, WSI)的诊断已经可以媲美病理学家<sup>[2]</sup>。病理学家的优势是高水平认知能力,AI的优势是快速、准确的计算能力,诊断病理学家、兽医病理学家和毒性病理学家与AI之间的互补甚至协同作用可能影响深远,具有很强的发展前景和实用价值。例如:在AI辅助下的诊断病理学家能够更准确地识别淋巴结中的转移性乳腺癌细胞(准确率为99.5%),而没有AI辅助的诊断病理学家准确率为96%,AI单独识别的准确率为92%<sup>[3]</sup>。因此,毒性病理学家应该意识到,随着有效的AI辅助技术的出现,药物非临床安全性评价毒性试验的试验设计和组织病理学工作流程可能从根本上向对毒性病理学家工作更为有利的方向发展。因此,将AI融入非临床和临床研究和应用领域并不会取代病理学家的所有工作,而是会提高病理学家的工作效率和准确性。本文综述了AI和ML的发展,AI在毒性病理学中的应用,ML在数字毒性病理学中的应用,以及AI对数字毒性病理学的影响,

以期为我国毒性病理学中AI和ML的应用提供参考。

## 1 AI和ML的发展

在20世纪40和50年代,随着数字计算机的发展,出现了执行基本推理任务的程序。这些最初的计算机程序仅可以下国际象棋,而今天,计算机可以在更复杂的棋盘游戏Go中超过人类<sup>[4]</sup>。“AI”一词最初是由John McCarthy在1956年的AI会议上提出的,当时被定义为“制造智能机器的科学和工程”<sup>[5]</sup>。AI广义上包括所有基于计算机的算法,操作一个计算机系统或一组集成系统,以执行一个或多个以往需要人类智能的任务<sup>[6]</sup>。在组织病理学领域,这些任务包括但不限于解释图像数据,以确定和标记这些图像中的结构、组织和异常变化。AI、ML、人工神经网络(artificial neural network, ANN)和深度学习(deep learning, DL)之间的关系如图1所示。

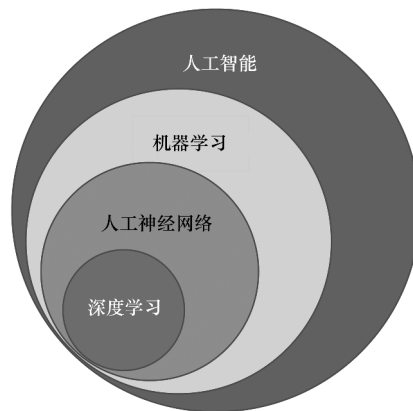


图1 AI领域各学科之间关系示意图<sup>[7]</sup>

**1.1 ML** ML是AI领域的一门学科,可使计算机具有在没有显式编程的情况下进行自我学习,并通过不断学习经验来提高性能<sup>[6,8]</sup>。简而言之,ML指的是计算机在不需要额外的人工编程的情况下分析数据和识别新模式的能力。这种类型的计算自我学习可以提高算法的性能,表现为创新、效率和质量方

面的进步。通过将计算机科学和统计学相结合来解决以前无法解决的问题,ML应用在医学领域的影响正在迅速扩大,ML方法在基于图像的诊断、疾病预后和风险评估中越来越重要<sup>[9]</sup>。

ML又可以分为3种类型:监督学习(supervised learning)、无监督学习(unsupervised learning)和强化学习(reinforcement learning)。在监督学习中,向计算机提供与目标相关的特征(输入)训练算法。同时还提供了目标文档的标签(即名称、输出等)。3个数据集(训练集、验证集和测试数据集)用于监督学习。计算机使用训练数据集进行训练,该数据集提供代表性特征作为输入。例如:为了使用监督学习识别肝脏,需提供一组具有正常主要代表性特征的正常肝脏图像和标签(即肝脏)。然后训练该算法识别肝脏的代表性特征,并使用验证数据集测试该算法的性能。验证数据包含标签数据,与训练集数据不同,用于选择能够更准确地预测无标签组织的最佳算法。最后,该算法用另一组无关的测试数据集进行测试。通过识别测试数据中学习到的代表性特征,该算法应该能够预测标签“肝脏”。因此,监督学习是任务驱动的,正确预测未知目标的准确性通常会随着训练数据集数量的增加而增加<sup>[10]</sup>。

无监督学习用于难以或无法定义生物组织特征的情况,计算机用于展示来自各种器官的不同组织的集合,计算机识别这些组织中的模式,并将具有相似模式的组织聚类在一起。无监督学习的总体目标是在没有事先用户定义输出的情况下识别输入数据中的结构,是一种数据驱动和假设生成的方法<sup>[11]</sup>。在无监督学习中发现的模式不仅提供了答案,而且还提出了研究人员可能没有发现的问题。虽然这里的创新是令人振奋的,但无监督学习需要由人类(即病理学家)监督学习任务并进行评估<sup>[8]</sup>。无监督学习常用于探索遗传学、生物化学、组织学和疾病状态之间复杂的相互关系。监督学习和无监督学习还有许多其他亚类<sup>[11]</sup>。

ML的第3种类型是强化学习,即计算机从错误中学习。计算机被提供一个无标签的输入并进行输出预测,如果预测不正确则为计算机提供正确的标签。然后,计算机就会使用这些数据进行预测<sup>[12]</sup>。因此,强化学习是学习的另一个范式——关于学习一个最优策略。强化学习用于汽车自动驾驶领域和脑类游戏,例如谷歌公司研发的AI围棋程序

alpha-GO战胜了围棋世界冠军。

**1.2 ANN** ANN是一种被设计用来模拟人脑的神经网络和学习能力的计算机系统<sup>[13]</sup>。ANN包含许多处理元素(神经元),这些元素以单向的模式高度化学连接<sup>[14]</sup>。这些神经元本身只能执行简单的任务,但作为一个网络,则可执行更复杂的任务<sup>[15]</sup>。ANN通过输入层接收外部信息,信息由排列在隐藏层中的神经元加工,输出层含有计算后的输出。网络的训练依赖于用户定义确定神经元之间连接强度的权重和偏差<sup>[13-14]</sup>。这种结构允许计算机通过查看大型数据集自学<sup>[16]</sup>,这些数据集可以是原始的和非结构化的(即缺乏已知或确定的特征)。ANN是生物医学领域内深入研究的主题,因为ANN通过经验学习,不需要详细输入来完成任务<sup>[15]</sup>。

**1.3 DL** DL通过神经网络以监督学习和/或无监督学习模式进行学习,具有与不同抽象级别相对应的多个级别的表示,由此构成概念的层次结构。因此,DL不能被认为是一种单一的技术,而是将多层ANN或深度神经网络(deep neural network, DNN)应用于从空间识别到图像分析的广泛问题。值得注意的是,DNN是在输入层和输出层之间有许多隐藏层的ANN<sup>[17]</sup>。近年来,DL技术已成为计算机视觉领域的最先进技术。一种特殊的神经网络亚型——卷积神经网络(CNN),已经成为图像识别的事实标准(de facto standard)并在许多任务中接近人类的表现<sup>[18]</sup>。DL仅从数据本身导出适当的特征空间,这是DL方法的一个关键属性,因为从训练示例中学习建立了一条允许将学习模型应用于其他独立测试集的路径。一旦DL网络被一个足够强大的训练集训练,其通常可以很好地适用于新的情况,而不需要进行额外的人工操作。最后,DL算法还具有统一数字病理学和组织图像分析中的多项任务的潜力,DL通常与检测有丝分裂、组织分类以及分析免疫组织化学染色结果的其他方法一样好<sup>[18]</sup>。

## 2 AI在毒性病理学中的应用

在过去的几十年里,药物非临床安全性评价中的毒性病理学评价已建立标准化的过程,包括组织脏器取材和修块(<https://reni.item.fraunhofer.de/reni/trimming>)、组织病理学评价<sup>[19]</sup>、同行评议<sup>[20]</sup>的指南或最佳实践建议,以及大鼠和小鼠病变术语和诊断标准的国际协调<sup>[21]</sup>(international harmonization of nomenclature and diagnostic criteria for lesions in rats and mice, INHAND)。然而,对于毒性病理学家

来说,每个试验需要在显微镜下检查成千上万张切片非常耗时耗力,尤其是考虑到大多数组织/脏器缺乏受试物相关的组织病理学改变。此外,还要求毒性病理学家识别常见的背景病变,其中许多病变与性别和年龄有关,并进一步受到动物种属和品系的影响。由于其比较医学教育和培训背景,毒性病理学家将在整个医药行业的多学科团队中发挥关键作用<sup>[22]</sup>。AI和ML可以提供对正常和异常样本进行分类的方法,从而毒性病理学家可将更多的时间用于评估有改变的表型而非正常组织,从而减少毒性病理学家阅片和/或同行评议过程所需时间,从而大大加快药物开发的进程。此外,AI和ML有助于减少与毒性病理学使用的半定量分级系统相关的实验室间和实验室内的差异。AI和ML技术可以减少或消除毒性病理学家在描述显微镜下病变大概10%的错误率或不一致率<sup>[23]</sup>。由于WSI的逐渐普及、计算机硬件和软件的进步以及处理和存储大数据成本的降低,上述新技术的应用逐渐成为可能。目前,一些数字病理学软件开发公司如Deciphex正在开发筛选数字切片中病变的DL算法,这些DL算法的目标是基于对正常组织集的算法训练,将切片标记为“正常”或“异常”。虽然这些算法还需要进一步的验证,特别是大型组织集和临床前样本。但相信在不远的将来,可用于对非临床毒性研究中常见的特定病变的自动分类。上述算法的应用不仅可减少专题病理学家对切片显微镜检查的时间,而且可增加用于确定毒性发病机制和/或参与其他药物开发活动的时间。最近的DL模型对于不同的健康大鼠组织的WSI进行了自动分类,准确率为94.7%~98.3%,为未来的毒理学病理模型提供了潜在的基础<sup>[24]</sup>。

DL算法在探索性病理学研究中也具有许多优势和光明的前景。例如,与传统的图像分析算法不同,CNN可精确地检测和分离数字化肾脏切片中的肾小球<sup>[25]</sup>。研究人员还使用DL算法定量糖尿病肾病小鼠模型中每个肾小球的系膜基质沉积。DL算法的另一个潜在应用是Masson三色染色切片中肾间质纤维化的定量及其与临床病理学结果的相关性<sup>[26]</sup>。2018年Penttinen等<sup>[27]</sup>开发了一种深度CNN算法,用于计算小鼠黑质中酪氨酸羟化酶免疫反应呈阳性的神经元。基于无偏差体视学,该算法的性能与人工结果无明显不同,并且与之前报道的结果亦未见差异。由此可见,AI和ML方法在毒性病理学中的潜在应用前景非常广泛。

通过整合来自组织病理学图像、临床病理学和基因表达变化以及临床数据的大数据集,鲁棒DL算法还可用于研究药物相关毒性的机制。随着WSI的自动图像分析在药物非临床毒理学研究中变得越来越普遍,AI和ML也将越来越多用于药物非临床安全性评价研究。2018年,Kozlowski等<sup>[28-29]</sup>采用自动图像分析方法对17项非临床研究的576只Sprague Dawley大鼠胸骨骨髓中的骨髓细胞数量进行定量分析,骨髓造血细胞耗竭自动化分析与骨髓涂片人工计数方法相比更加快速,也更为敏感。ML工具在毒性病理中产生重大影响的另一个领域是基于内容的图像检索系统(content-based image retrieval, CBIR)<sup>[30]</sup>,CBIR从数据库中检索WSI,在视觉上类似于查询图像中感兴趣的区域,CBIR将为毒性病理学开辟新的研究领域。病变可以在不同的研究、物种和数据库之间进行比较,以用于教学、诊断或研究目的。可以想象,CBIR也有助于更好地理解药物暴露所引起复杂病变的进展。在这方面,基于DL的CBIR已经在挖掘组织病理学图像方面显示出了令人振奋的结果<sup>[31]</sup>。Ching等<sup>[32]</sup>在对DL在生物学和医学领域的机遇和挑战进行综述时得出结论:DL尚未彻底改变生物医学或最终解决该领域任何最紧迫的挑战,但有希望在现有技术的基础上取得进展,DL能够彻底改变工作和生活,并有可能改变生物学和医学的多个领域。此外,他们提出了在毒性病理学中仍有待解决的非常重要的问题,特别是关于解释这些模型以对所研究的系统做出可检验的假设,以及仅用数量有限的标记良好的数据进行训练所带来的挑战。除此之外,Tizhoosh等<sup>[33]</sup>综述了当前AI和数字病理学面临的10个挑战和8个机遇,并认为目前过度夸大了AI的作用。但是如果认识到AI的优势和缺点,AI在医学成像方面特别是数字病理学领域仍有潜在的应用价值。Hvid等<sup>[34]</sup>于2021年研究表明基于AI的图像分析软件可用于大鼠乳腺和小型猪输卵管的增生性病变的定量分析。Tokarz等<sup>[35]</sup>于2021年研究表明DL算法可以帮助病理学家鉴别与心脏毒性相关的变化。Rudmann等<sup>[36]</sup>于2021年使用DL和AI算法验证了*Tg-RasH2*转基因小鼠致癌实验中*N*-亚硝基-*N*-甲基脲和尿烷阳性对照组的增生性病变,认为DL算法可以为药物非临床研究中病理学家提供决策支持。Bertani等<sup>[37]</sup>于2022年研究表明基于DL的模型是病理学家评估甲状腺滤泡细胞肥大的有用支持工

具,并可能提高病理学家诊断、病变严重程度分级和解释的准确性、敏感性和效率。

### 3 ML在数字毒性病理学的应用

根据 Turner 等<sup>[38]</sup>在数字组织病理学数据中开发和应用 ML 算法的经验,ML 算法的普遍应用是可以实现的。然而,ML 与所有科学方法一样,只有当其会明确增加科学或操作价值时才应被使用。目前,ML 在数字化毒性病理学中的应用包括以下几个领域:异常检测、决策支持、病变筛查、简化评分、自动化计数和目标量化。

**3.1 异常检测** 在药物非临床毒理学研究中,毒性病理学家通常会对每只动物多达 40 个组织进行组织病理学检查,其中大多数组织是正常的或仅可见自发性病变。使用 ML 算法可帮助专题病理学家有效地识别潜在的靶器官和剂量反应。ML 算法已被证明可以准确和快速地检测视网膜各层的形态学变化<sup>[39]</sup>。

**3.2 决策支持** 毒性病理学家为药物非临床研究中每个组织病理学检查结果确定其诊断术语、阈值和严重程度,保持某一研究和不同研究之间的一致性可能较困难。ML 算法可帮助专题病理学家制定诊断标准、阈值和严重程度分级标准,如精子发生的分期<sup>[40]</sup>、评估骨髓涂片的细胞数量和表型<sup>[41]</sup>以及免疫组化标志物的定量分析<sup>[34]</sup>。基于 ML 的方法还可帮助病理技术人员进行 WSI 的质量控制,并显著提高工作效率<sup>[42-43]</sup>。

**3.3 病变筛查** ML 算法可以支持对特定病变的靶向评估,如肝细胞肥大、*Tg-RasH2* 转基因小鼠致癌试验中的增生性病变和大鼠心肌病<sup>[35-36,44]</sup>。此类型的 ML 算法可以有利于早期发现(即先导化合物优化)和筛选毒理学工作以及后期评估。在上述研究中,组织病理学检查通常是限速步骤,并伴随着其他安全性和有效性生物标志物研究。针对某一特定病变的 ML 算法有可能促进病理学家对这些研究的评估。随着受试物的开发,经常会发现某一模式的组织病理学改变,基于该模式开发的 ML 算法可用于筛选预期改变,并可为病理学家迅速提供预期的组织病理学改变、剂量反应及进展情况。

**3.4 简化评分** 药效学模型通常有复杂的评分系统,病理学家基于几个定性或半定量评分组合成一个整体评分。ML 算法可以用于简化和改进这些模型评分的量化,并用于小鼠模型中的结肠炎的评分<sup>[45]</sup>。简化评分也有可能在一项毒理学研究中得

到应用,某些组织反应可能较复杂(如多种属动物的心肌病、肾病、鼻腔、睾丸和注射部位的改变),需要病理学家记录和对几种诊断进行严重程度评分<sup>[35]</sup>。因此 ML 算法可以作为工具为病理学家提供支持,以简化评分的步骤。

**3.5 自动化计数** 毒性病理学家阅片过程中经常需要对某些特定类型的细胞或病变进行计数。基于文献报道,ML 算法可以对包括有丝分裂<sup>[46]</sup>、卵巢黄体或卵泡、凋亡的细胞<sup>[47]</sup>或特异性炎症细胞浸润(特定类型的白细胞数量)进行自动化计数,可重复性和速度均较手工计数显著提高。

**3.6 目标量化** 某些毒理学研究设计需要定量测量,而由病理学家手工完成较为困难且耗时。ML 算法可以将定量过程标准化及自动化,例如大鼠乳腺及小型猪输卵管上皮细胞的增生性病变的定量分析,神经纤维轴突和髓鞘比值的自动化测量<sup>[34,38]</sup>。

### 4 AI对数字毒性病理学的影响

毒性病理学家必须了解上述基于 AI 技术将如何影响目前毒性病理学领域所用的程序和工具,还要了解 AI 对今后数字毒性病理学的诸多影响,包括图像分析、3D 重建、多光谱成像、增强现实(augmented reality, AR)以及毒性病理学家的教育等。

**4.1 图像分析和 3D 重建** 尽管并非所有基于组织学的图像分析都需要 3D 图像,但将组织学评估扩展到 3D 有望用于表征具有复杂 3D 组织的解剖结构,但也需要大量资源投资。AI 可帮助准确识别和跟踪经甲醛水溶液固定、石蜡包埋组织中的细胞分离。DL 可以帮助开发用于组织切片中单细胞分析的准确算法,这些算法将自动进行细胞和组织分离、特征提取和分类以及数据可视化的图像处理和分析。

**4.2 多光谱成像** 多光谱成像实验产生的数据集是高度多维和复杂的,因此,病理学家需要先进的计算工具进行细胞状态、邻域、空间网络以及与临床数据关联的自动分析。ML 算法可进行数据集的降维,从而增强了病理学家在结合其他数据的空间位置背景下检查单个细胞的能力<sup>[48]</sup>。

**4.3 AR** AR 不仅可以提高毒性病理学家诊断的准确性和效率,还允许在光学视野上投射数字信息,如测量、注释和有关研究的信息。AR 领域也开发了 DL 算法,用于帮助病理学家检测淋巴结中的乳腺癌转移和根据 Gleason 评分系统对前列腺癌进行分类<sup>[49]</sup>。

**4.4 毒性病理学家的教育** 数字化毒性病理学的原始数据对于 DL 是最佳的数据集,预计在未来几年中 DL 将被广泛用作医学教育的诊断和教学工具。美国兽医病理学家学院最近将“在数字病理学、AI 和先进分子工具时代塑造兽医病理学的将来实践”作为其 2018—2022 年战略规划中 4 个目标其中之一。这一点尤其重要,因为兽医病理学家经常参与药物非临床评估和转化科学的关键研究。

## 5 结语和展望

随着 AI 和 ML 的技术进步,其应用也将面临挑战。目前在 AI 的辅助下,放射科医生的工作更加便捷,而不是被取代。因此推论至毒性病理学不难得知,至少在短期内 AI 可以帮助病理学家更快速更高效地评价组织。目前,我们尚不清楚新兴的 AI 技术将如何影响毒性病理学乃至影响人类,但是 AI 和 ML 可以带来实际上的技术优势,并且已经推动了毒性病理学、药物开发和安全性评价以及全球健康领域向前发展<sup>[50]</sup>。随着 AI 和 ML 算法的不断发展和改进,毒性病理学家能够利用 ML 算法筛选与受试物无关的组织病理学改变,让病理学家投入更多的时间和精力去关注与受试物相关的病变并研究其可能的发病机制。毒性病理学正在向数字世界过渡,已经提供并将继续推动新方法来处理 and 探索数据,回答科学问题,并潜在地解决全球健康问题。十多年来,AI 和 ML 取代毒性病理学家的常规功能或完全取代病理学家的问题一直在病理学专业会议上被提出。与单独的人类或机器相比,训练有素的病理学家和 ML 算法的强强联合能降低误诊率。因此,我们坚信 AI 和 ML 将协同提高毒性病理学家个人和整体的诊断效率和业务能力,而不是在将来取代毒性病理学家。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] FINCH JM. Recent developments in preclinical toxicological pathology[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 207(2): 209 - 213.
- [2] BEJNORDI BE, VETA M, VAN DIEST PJ, et al. Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer[J]. *JAMA*, 2017, 318(22): 2199 - 2210.
- [3] PRESCOTT B. Better together: artificial intelligence approach improves Artificial intelligence approach improves accuracy in breast cancer diagnosis[EB/OL]. (2016 - 06 - 22). <https://hms.harvard.edu/news/better-together>.
- [4] GIBNEY E. Self-taught AI is best yet at strategy game Go[J]. *Nature*, 2017, 550: 336 - 337.
- [5] NILSSON NJ. Artificial Intelligence: A New Synthesis [M]. Morgan Kaufmann Publishers Inc., 1998, 453 - 492.
- [6] BINI SA. Artificial intelligence, machine learning, deep learning, and cognitive computing: what do these terms mean and how will they impact health care? [J]. *J Arthroplasty*, 2018, 33(8): 2358 - 2361.
- [7] TURNER OC, AEFNER F, BANGARI DS, 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.
- [8] HANDELMAN GS, KOK HK, CHANDRA RV, et al. eDoctor: machine learning and the future of medicine[J]. *J Intern Med*, 2018, 284(6): 603 - 619.
- [9] BERRIDGE BR, MOWAT V, NAGAI H, et al. Non-proliferative and proliferative lesions of the cardiovascular system of the rat and mouse[J]. *J Toxicol Pathol*, 2016, 29(Suppl 3): S1 - S47.
- [10] DWIVEDI DKS. Machine learning for beginners[EB/OL]. [2021 - 08 - 29]. [https://towardsdatascience.com/machine-learning-for-beginners\\_x0002\\_d247a9420dab](https://towardsdatascience.com/machine-learning-for-beginners_x0002_d247a9420dab).
- [11] SOMMER C, GERLICH DW. Machine learning in cell biology-teaching computers to recognize phenotypes[J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(24): 5529 - 5539.
- [12] SENDERS JT, ZAKI MM, KARHADE AV, et al. An introduction and overview of machine learning in neurosurgical care[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2018, 160(1): 29 - 38.
- [13] PIVETTA T, ISAIA F, TRUDU F, et al. Development and validation of a general approach to predict and quantify the synergism of anti-cancer drugs using experimental design and artificial neural networks[J]. *Talanta*, 2013, 115(10): 84 - 93.
- [14] DANDE P, SAMANT P. Acquaintance to Artificial Neural Networks and use of artificial intelligence as a diagnostic tool for tuberculosis: a review[J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2018, 108(1): 1 - 9.
- [15] AMATO A, CAPPABIANCA MP, PERRI M, et al. Interpreting elevated fetal hemoglobin in pathology and health at the basic laboratory level: new and known  $\gamma$ -gene mutations associated with hereditary persistence of fetal hemoglobin[J]. *Int J Lab Hematol*, 2014, 36(1): 13 - 19.
- [16] JANOWCZYK A, MADABHUSHI A. Deep learning for digital pathology image analysis: a comprehensive tutorial with selected use cases[J]. *J Pathol Inform*, 2016, 26(7): 29.
- [17] LECUN Y, BENGIO Y, HINTON G. Deep learning[J]. *Nature*, 2015, 521(7553): 436 - 444.
- [18] LITJENS G, SÁNCHEZ CI, TIMOFEEVA N, et al. Deep learning as a tool for increased accuracy and efficiency of histopathological diagnosis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(12): 26286.
- [19] CRISSMAN JW, GOODMAN DG, HILDEBRANDT PK, et al. Best practices guideline: toxicologic histopathology[J]. *Toxicol Pathol*, 2004, 32(1): 126 - 131.
- [20] MORTON D, SELLERS RS, BARALE-THOMAS E, et al. Recommendations for pathology peer review[J]. *Toxicol Pathol*, 2010, 38(7): 1118 - 1127.
- [21] 吕建军,林志,屈哲,等. 药物临床前安全性评价毒性病理学诊断术语和诊断标准项目及数据库简介[J]. *药物分析杂志*, 2013, 33(9): 1640 - 1644.
- [22] ETTLIN RA. Toxicologic pathology in the 21st century[J]. *Toxicol Pathol*, 2013, 41(5): 689 - 708.
- [23] NEEF N. Limitations of pathology and animal models; principles and practices of laboratory animal pathology for study personnel [M]. Pathology of Toxicologists, John Wiley & Sons, Ltd, 2017.
- [24] SING T, HOEFLING H, HOSSAIN I, et al. A deep learning-based model of normal histology[J]. *Toxicol Pathol*, 2021, 49(4): 784 - 797.
- [25] KANNAN S, MORGAN LA, LIANG B, et al. Segmentation of glomeruli within trichrome images using deep learning[J]. *Kidney Int Rep*, 2019, 4(7): 955 - 962.

- [26] KOLACHALAMA VB, SINGH P, LIN CQ, *et al.* Association of pathological fibrosis with renal survival using deep neural networks[J]. *Kidney Int Rep*, 2018, 3(2): 464–475.
- [27] PENTTINEN AM, 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.
- [28] KOZŁOWSKI 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.
- [29] KOZŁOWSKI C, FULLERTON A, CAIN G, *et al.* Proof of concept for an automated image analysis method to quantify rat bone marrow hematopoietic lineages on H&E sections[J]. *Toxicol Pathol*, 2018, 46(3): 336–347.
- [30] AEFNER F, ADISSU HA, BOYLE MC, *et al.* Digital microscopy, image analysis, and virtual slide repository[J]. *ILAR J*, 2018, 59(1): 66–79.
- [31] KOMURA D, FUKUTA K, TOMINAGA K, *et al.* Luigi: Large-scale histopathological image retrieval system using deep texture representations[J]. *bioRxiv*, 2018, 15(14): 345–360.
- [32] CHING T, HIMMELSTEIN DS, BEAULIEU-JONES BK, *et al.* Opportunities and obstacles for deep learning in biology and medicine[J]. *J R Soc Interface*, 2018, 15(141): 20170387.
- [33] TIZHOOSH HR, PANTANOWITZ L. Artificial intelligence and digital pathology: challenges and opportunities[J]. *J Pathol Inform*, 2018, 9(1): 38.
- [34] HVID H, SKYDSGAARD M, JENSEN NK, *et al.* Artificial intelligence-based quantification of epithelial proliferation in mammary glands of rats and oviducts of göttingen minipigs[J]. *Toxicol Pathol*, 2021, 49(4): 912–927.
- [35] TOKARZ DA, STEINBACH TJ, 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.
- [36] RUDMANN D, ALBRETSEN J, DOOLAN C, *et al.* Using 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*, 2021, 49(4): 938–949.
- [37] BERTANI V, BLANCK O, GUIGNARD D, *et al.* Artificial intelligence in toxicological pathology: quantitative evaluation of compound-induced follicular cell hypertrophy in rat thyroid gland using deep learning models[J]. *Toxicol Pathol*, 2022, 50(1): 23–34.
- [38] TURNER OC, 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.
- [39] DE VERA MUDRY MC, 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.
- [40] CREAMY DM, PANCHAL ST, 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.
- [41] SMITH MA, 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.
- [42] ZURAW A, STAUP M, KLOPFLEISCH 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.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] BÉDARD A, WESTERLING-BUI T, ZURAW A. Proof of concept for a deep learning algorithm for identification and quantification of key microscopic features in the murine model of DSS-induced colitis[J]. *Toxicol Pathol*, 2021, 49(4): 897–904.
- [46] BIGLEY AL, KLEIN SK, DAVIES B, *et al.* Using automated image analysis algorithms to distinguish normal, aberrant, and degenerate mitotic figures induced by Eg5 inhibition[J]. *Toxicol Pathol*, 2016, 44(5): 663–672.
- [47] 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.
- [48] GOLTSEV Y, SAMUSIK N, KENNEDY-DARLING J, *et al.* Deep profiling of mouse splenic architecture with CODEX multiplexed imaging[J]. *Cell*, 2018, 174(4): 968–981. e15.
- [49] SIEGEL G, REGELMAN D, MARONPOT R, *et al.* New technologies: real-time telepathology systems-novel cost-effective tools for real-time consultation and data sharing[J]. *Toxicol Pathol*, 2017, 45(8): 1039–1042.
- [50] 杨朔, 王洁, 张梦婷, 等. 基于人工智能的药物-靶标相互作用预测[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(21): 2797–2803.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2022-07-04