

人工智能在肾脏病理的应用前景

雷群娟 综述 曾彩虹 审校

摘要 人工智能技术是近年来发展迅速的一门新兴学科,目前广泛应用于医学多个领域。肾脏病理是肾脏疾病诊断的金标准,已有多项研究显示人工智能技术能够在肾脏病理中得到很好的应用,包括肾小球、肾小管、间质和动脉等基本结构和病变的识别,预测肾脏病理分型(级)和患者预后等,从而实现自动化肾脏病理特征定量、病理分型(级)及预后判断。本文就目前人工智能技术在肾脏病理中的研究进展作一综述。

关键词 人工智能 深度学习 肾脏病理 辅助诊断

Artificial intelligence in renal pathology

LEI Qunjuan, ZENG Caihong

National Clinical Research Center of Kidney Diseases, Jinling Hospital, the first School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Nanjing 210016, China

ABSTRACT Artificial intelligence (AI) is a new subject with rapid development in recent years, which is widely used in many fields of medicine. Renal pathology is the gold standard for the diagnosis of kidney disease. Many studies have shown that AI can be well applied in renal pathology, including the structure and lesion recognition of glomeruli, tubules, stroma, arteries, etc, prediction of renal pathological classification (grade) and prognosis, which will realize automatic quantification of features, pathological classification and prognosis evaluation. This article reviews the current progress of AI in renal pathology.

Key words artificial intelligence deep learning renal pathology assisted diagnosis

人工智能是计算机科学的一个分支,通过计算机来完成需要人脑才能处理的特定智能任务。机器学习是人工智能的核心组成部分,主要通过标记的大数据以及显著增强算法来发掘复杂、多维度、非线性相关大数据之间的关系,已广泛应用于医学的多个领域^[1]。国家肾脏疾病临床医学研究中心刘志红院士指出^[2],人工智能正以前所未有的速度和广度改变着我们的认知模式和医学研究的范式,从疾病预测、辅助诊断和治疗决策、基因组学等多个层面解析目前人工智能在肾脏疾病领域的最新应用,揭示人工智能已成为医学发展的新动力。

随着全切片扫描数字化成像(whole slide image,

WSI)技术的发展,医学病理也逐渐步入数字化时代。深度学习(机器学习的子类)中的卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)是目前在病理等视觉分析中效果最佳且应用最广泛的深度学习算法^[3]。已有的研究显示,人工智能与肿瘤病理的结合已经能够显著提升甚至超越常规病理图像的诊断水平及范畴,如使用深度学习算法辅助检测乳腺癌患者淋巴结转移^[4]、预测肺癌患者存活情况^[5]等。肿瘤病理侧重于定性诊断,即是否肿瘤或是否转移等,关注细胞形态的异质性和分布模式等特征。这些特征的细微改变与诊断、预后和治疗反应等密切相关,很难用肉眼判断,而人工智能可很好捕捉这些特征从而辅助肿瘤病理诊断和诊疗评估。与肿瘤病理不同,肾脏病理作为肾脏疾病诊断的金标准,具有病变多样性、复杂性等特点,涉及许多指标的量化和病理分型(级)的评估,目前这些任务均依赖人工计数和半定量评估,费时费力,且有主观差异性。人工智能模型具有快速、主观差异性小等特点,特别适用于肾脏病理特征的定量和分型。但由于肾脏组织结构和病变具有

DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2021.05.014

[基金项目] 国家重点研发计划“精准医学”重点专项(2016YFC0901202);国家自然科学基金面上项目(82070793)

[作者单位] 南方医科大学第一临床医学院(东部战区总医院)博士研究生(雷群娟)国家肾脏疾病临床医学研究中心全军肾脏病研究所(南京,210016)

多样性,且人工智能模型的训练需要大量的金标准数据,目前人工智能与肾脏病理的融合正处于初步阶段。本文对目前国内外关于人工智能在肾脏病理中的相关研究进行综述,旨在为更深入地探索人工智能在肾脏病理领域的研究与应用提供参考。

肾小球结构及病变的识别

肾小球计数及病变类型的评估是肾脏病理诊断特别是肾小球疾病诊断的重要依据。Gallego 等^[6]使用 CNN 算法对从人肾脏病理图像中截取图块进行有无肾小球的分类。Bukowy 等^[7]通过 Fast-RCNN(是 CNN 算法中的一种,具有检测速度更快的特征)算法对大鼠肾小球进行识别和定位,并使用 AlexNet 对定位后的区域进行矫正,获得 96.94% 精确度(即 Precision,又称为查准率,是指预测出的正确阳性例数与预测为阳性的总数的概率)和 96.79% 召回率(即 Recall,又称为查全率,是指预测出的阳性例数与所有的阳性例数的概率);同时将模型应用于人肾小球,也达到 80.2% 精确度和 81.67% 召回率。这些研究显示机器学习和深度学习在肾小球识别和定位层面取得良好成果,为肾小球病变的识别提供基础。

肾小球基本病变包括球性硬化、节段硬化和新月体等。Marsh 等^[8]使用供肾冰冻组织 HE 染色切片训练 CNN 模型,模型识别硬化肾小球和非硬化肾小球效果达到病理专家水平。有研究者使用 580 张 WSI 切片训练 CNN 模型,模型识别 Masson 染色 WSI 切片中球性硬化的 F 值达 0.906(未发表资料)。有时难以通过单一染色区分肾小球病变类型,病理医生常需要参考不同染色来决定,本中心与 IBM 中国研究院团队合作,提出了一种整合多染色视觉线索用于肾小球分类的两层框架替代解决方案 generator-to-classifier(G2C),利用 PAS 染色,然后使用生成器分别生成 HE、PASM 和 Masson 三色染色来帮助区分肾小球病变类型,较单一染色性能得到提高,但因生成的非真实图像,临床实用性有待验证^[9]。本中心随后也利用多种深度学习算法建立肾脏病理分析系统(ARPS 系统)识别 IgA 肾病(IgAN)患者 PAS 染色切片中球性硬化、节段硬化、新月体,结果 ARPS 系统识别的肾小球病变类型和病理专家标记的金标准之间的 κ 值(用于评价两种方法一致性的常用指标)分别可达 1.0、0.776、

0.861^[10]。球性硬化包括肾小球废弃、肾小球固化和消失中肾小球。肾小球废弃是指肾小球包囊腔被胶原样的 PAS 阳性物质填充及毛细血管袢皱缩,肾小球固化是指整个毛细血管袢凝固而没有包囊腔胶原样改变,消失中肾小球是指肾小球包囊壁消失或部分消失,肾小球内结构部分溶解甚至与周围间质相连。Lu 等^[11]将肾小球分为五类:正常肾小球、周围纤维化肾小球、废弃肾小球、固化肾小球和消失中肾小球,使用 CircleMix 增强算法识别这几种类型肾小球,准确率在 69.4%~73%。

肾小球内固有细胞增殖是多种肾小球疾病的病理表现之一。Sarder 等^[12]设计一种多模态方法自动提取大鼠 PAS 染色切片肾小球的相关特征,包括 Gabor 纹理分割精确定位肾小球边界,彩色反褶积、形态处理和瓶颈检测等识别和分割肾小球内细胞核。Barros 等^[13]使用高斯方法提取人肾组织 HE 和 PAS 染色切片中肾小球的特征,并用 k 邻近算法(KNN,即将样本归类在特征最邻近的一类中)将肾小球分为增殖性肾小球和非增殖性肾小球,最终模型识别增殖性肾小球的敏感性达 88.3%。本中心使用由深度学习算法建立的 ARPS 系统识别 IgAN 患者 PAS 染色切片中非硬化肾小球中三种固有细胞,包括系膜细胞、内皮细胞和足细胞,平均准确性达 92.2%,超过低年资病理医生 5%~11%^[10]。

肾小管间质的识别

肾小管间质疾病及多种肾小球疾病均可累及肾小管及间质。Bevilacqua 等^[14]使用人工神经网络模型对肾小管和肾血管进行二分类,结果显示区分肾小管和肾血管精确度和召回率>90%。目前病理评估肾间质纤维化主要依靠人工在 Masson 染色切片下进行半定量评估,存在明显的主观差异性问题。Ginley 等使用 CNN 模型分割移植肾和糖尿病肾病(DN)患者肾组织 PAS 染色中肾小管萎缩间质纤维化(IFTA)部分,结果显示模型评估 IFTA 百分比的 κ 值与病理医生之间的 κ 值相近(模型:0.45~0.55,病理医生:0.41~0.58)^[15]。

肾脏整体结构的识别

随着技术的发展成熟,越来越多的研究使用人工智能技术同时识别肾脏多个结构和病变。Hermesen 等^[16]使用 CNN 模型识别移植肾组织单一

PAS染色WSI切片基本结构包括肾小球、肾小管、动脉、间质等11个分类,结果显示模型识别总体的平均Dice系数(模型分割的图像和病理专家标注图像之间一致性的评价指标)为0.80,分类效果最好的是肾小球Dice系数为0.95,其次是总肾小管分类和肾间质Dice系数均为0.88,外部验证也可达同样的效果。Jayapandian等^[17]研究显示深度学习可基于多种染色切片识别肾脏基本结构,包括HE、PAS、PASM、Masson染色,识别的结构包括肾小球、肾小管、肾动脉和管周毛细血管等,其中PAS染色切片中结构的识别效果最好^[17-18]。Bouteldja等^[19]使用深度学习算法识别多种肾脏疾病动物模型中结构和病变,模型提取的病理特征显示疾病模型中存在明显的间质增宽,肾小管扩张和萎缩、肾小球体积的变异性等,且基于小鼠等动物训练的深度学习模型扩展到熊、猪和人等其他物种中,也有较好的识别效果。以上研究提示深度学习模型可同时识别肾脏多种结构和病变,具有强大识别效能及泛化能力。

免疫荧光和电镜结构的识别

除了肾脏病理光镜切片,免疫荧光也是肾脏病理诊断的重要组成部分。Kitamura等^[20]使用深度学习模型识别DN患者免疫荧光图片,包括IgG、IgA、IgM、C3、C1q和Fibrinogen等荧光图片,结果显示模型对DN的诊断率高于病理医生(83.28% VS 67.5%)。Ligabue等^[21]使用卷积神经网络对荧光图片结果进行判定(包括形状、部位、分布、强度),荧光种类包括IgG、IgA、IgM、C3、C1q、 κ 轻链、 λ 轻链和Fibrinogen,模型的准确性在0.79~0.94,且模型识别的速度比病理医生快117倍。

电镜也是肾脏病理诊断的重要组成部分,特别是对于电子致密物的检测至关重要。有研究者使用3万张肾活检电镜图片训练深度学习模型,最终模型检测图片是否含有电子致密物的准确性达80%(未发表资料),但电子致密物的定位尚需进一步研究。

肾组织免疫病理分析

免疫组织化学染色可协助判断细胞分子的表达情况,广泛应用于临床和科研。Kim等^[22]使用CNN算法识别C4d免疫组化染色切片中的管周毛细血管(PTCs),结果显示模型识别C4d阳性PTCs召回

率88.21%,精确度为93.84%,模型识别C4d阴性PTCs召回率80.94%,精确度为71.08%,可用于辅助抗体介导的移植肾排斥反应的诊断。利用人工智能定量分子表达情况优于传统定性方法,有望提高肾组织分子学的定量分析。

肾脏病理指标与病理分型(级)

多种肾脏疾病需要分型(级)来综合判断疾病严重程度和预后。Hermesen等^[16]使用CNN模型识别移植肾组织PAS染色WSI切片基本结构,模型识别的间质面积百分比与病理专家Banff分型中间质纤维化和总体炎症评分相关性分别为0.55和0.71,模型识别萎缩小管百分比与病理专家间质纤维化和小管萎缩评分相关性分别为0.62和0.58,模型识别的间质百分比和萎缩小管百分比与病理专家IFTA评分相关性分别为0.33和0.58,肾小管萎缩表现差异大增加模型识别难度,间质水肿和间质炎症也会引起间质宽度改变,导致模型与病理专家评分之间差异。Ginley等^[23]使用机器学习方法提取DN患者PAS染色切片中肾小球颜色、纹理、形态、饱和度和距离等232个特征,使用Tervaert提出的DN病理分级标记WSI切片,训练递归神经网络(RNN,具有树状阶层结构和网络节点的神经网络,适用于数据的分类任务)模型,最终模型预测肾小球分级与病理专家的Tervaert分级之间的 κ 值为0.55,与病理医生之间的 κ 值相近。本中心首先利用ARPS系统识别IgAN患者的系膜细胞,与原始图像颜色信息相结合的方法来自动评估患者系膜积分(M积分),ARPS系统判定的M积分与病理医生之间的 κ 值达0.42^[10]。

肾脏病理与临床预后及分子生物学的相关研究

肾小管间质慢性病变在多种肾脏疾病中有提示预后的作用。Ledbetter等^[24]使用80例原发性肾病综合征患者PAS和Trichrome染色WSI切片训练CNN模型,模型预测12个月时eGFR与真实值之间只有17.55 ml/min误差。Kolachalama等^[25]使用171例慢性肾脏病患者Masson染色图像训练CNN模型,预测患者1、3、5年肾脏存活情况,AUC值均在0.87以上,其效果优于病理专家纤维化评分模型。以上这些研究提示模型能够从肾活检切片中学习有用的特征,用于预测肾功能的进展情况。

研究显示 APOL1 基因的遗传变异与非糖尿病肾病、移植肾失功等相关。徐军教授团队利用深度学习模型识别正常肾组织中 APOL1 基因型的图像特征,从而通过常规肾组织病理染色即可预测 APOL1 基因的突变风险(未发表资料)。从常规肾穿刺活检病理中获得微观分子的改变,不仅可为无法进行分子检测的患者提供指导,还有助于深入研究病理与基因之间的关联。

小结:从 20 世纪 50 年代发展至今,人工智能技术已展现出强大的数据处理能力和预测性能。人工

智能在肾脏病理图像的相关研究结果如表 1 所示,由最开始肾小球的识别到整个肾脏结构的识别,部分涉及肾脏病理特征与临床预后及生物信息学的关联分析。Barisoni 等^[26]指出肾脏病理已步入数字化时代,人工智能技术将从识别病变、辅助疾病分型、预测预后到整合临床及组学数据等多个方面改变目前肾脏疾病的治疗和预防模式。在未来的研究和应用中,肾脏病理专家、数据分析师和人工智能的结合有望产生更准确和突破性结果,助力肾脏疾病精准医学的进展并指导患者的个性化诊疗。

表 1 人工智能在肾脏病理领域的应用总结

病理特征	主要应用	方法	样本
肾小球	肾结构分类:肾小球和非肾小球结构 ^[6]	CNN	人
	肾小球 WSI 切片定位 ^[7]	CNN	大鼠
肾小球类型	肾小球分类:球性硬化和非球性硬化 ^[8]	CNN	人
	肾小球分类:球性硬化、节段硬化、新月体 ^[9-10]	CNN	人
	硬化肾小球分类:球性废弃、球性固化、消失中肾小球 ^[11]	CircleMix	人
肾小球固有细胞	肾小球:增殖性和非增殖性 ^[13]	KNN	人
	肾小球固有细胞:系膜细胞、内皮细胞、足细胞 ^[10]	CNN	人
肾小管间质	肾小管和肾血管区分 ^[14]	人工神经网络	人
	肾小管萎缩间质纤维化 ^[15]	CNN	人
肾脏整体结构	肾小球、肾小管、间质、动脉等肾脏基本结构 ^[16]	CNN	人
	HE、PAS、PASM、Masson 多种染色中肾脏基本结构 ^[17]	CNN	人
	多种动物疾病模型中肾脏基本结构 ^[19]	CNN	大/小鼠、猪、绒猴、黑熊
荧光和电镜结构	多种荧光图片判断有无 DN ^[20]	CNN	人
	荧光图片特征判读:分布、部位、形状、强度 ^[21]	CNN	人
免疫组化	管周毛细血管 C4d 染色 ^[22]	CNN	人
病理分型(级)	移植肾 Banff 分型中 ci 和 ti 评分 ^[16]	CNN	人
	糖尿病肾病 Tervaert 分级 ^[23]	RNN	人
	IgA 肾病牛津分型系膜积分 ^[10]	CNN+颜色信息	人
预后和基因分型	预测患者肾小球滤过率 ^[24]	CNN	人
	预测患者肾脏存活率 ^[25]	CNN	人

CNN:卷积神经网络;WSI:全切片扫描数字化成像;KNN:k 邻近算法;HE:苏木精-伊红;PAS:过碘酸雪夫;PASM:过碘酸六胺银;DN:糖尿病肾病;ci:肾皮质纤维化;ti:肾间质单个核细胞炎症

参 考 文 献

- 1 Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. Nat Med, 2019,25(1):44-56.
- 2 刘志红,陈昕雨. 人工智能:医学发展的新动力.肾脏病与透析肾移植杂志,2021,30(1):1-6.
- 3 LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. Nature, 2015,521(7553):436-444.
- 4 Ehteshami Bejnordi B, Veta M, Johannes van Diest P, et al. Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women With Breast Cancer. JAMA, 2017,318(22):2199-2210.
- 5 Yu KH, Zhang C, Berry GJ, et al. Predicting non-small cell lung cancer prognosis by fully automated microscopic pathology image features. Nat Commun, 2016,7:12474.
- 6 Gallego J, Pedraza A, Lopez S, et al. Glomerulus Classification and

- Detection Based on Convolutional Neural Networks. *J Imaging*, 2018, 4(1):20.
- 7 Bukowy JD, Dayton A, Cloutier D, et al. Region-Based Convolutional Neural Nets for Localization of Glomeruli in Trichrome-Stained Whole Kidney Sections. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(8):2081-2088.
- 8 Marsh JN, Matlock MK, Kudose S, et al. Deep Learning Global Glomerulosclerosis in Transplant Kidney Frozen Sections. *IEEE Trans Med Imaging*, 2018, 37(12):2718-2728.
- 9 Wu B, Zhang X, Zhao S, et al. G2C: A Generator-to-Classifer Framework Integrating Multi-Stained Visual Cues for Pathological Glomerulus Classification. *AAAI*, 2018.
- 10 Zeng C, Nan Y, Xu F, et al. Identification of glomerular lesions and intrinsic glomerular cell types in kidney diseases via deep learning. *J Pathol*, 2020, 252(1):53-64.
- 11 Lu Y, Yang H, Zhu Z, et al. Improve Global Glomerulosclerosis Classification with Imbalanced Data using CircleMix Augmentation. *arXiv*, 2021.
- 12 Sarder P, Ginley B, Tomaszewski T, et al. Automated renal histopathology: digital extraction and quantification of renal pathology. *SPIE*, 2016, 9791:97910F-97912.
- 13 Barros GO, Navarro B, Duarte A, et al. PathoSpotter-K: A computational tool for the automatic identification of glomerular lesions in histological images of kidneys. *Sci Rep*, 2017, 7:46769.
- 14 Bevilacqua V, Pietroleonardo N, Triggiani V, et al. An innovative neural network framework to classify blood vessels and tubules based on Haralick features evaluated in histological images of kidney biopsy. *Neurocomputing*, 2017, 228:143-153.
- 15 Ginley B, Jen KY, Han SS, et al. Automated Computational Detection of Interstitial Fibrosis, Tubular Atrophy, and Glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*, 2021, (4):837-850.
- 16 Hermesen M, de Bel T, den Boer M, et al. Deep Learning-Based Histopathologic Assessment of Kidney Tissue. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(10):1968-1979.
- 17 Jayapandian CP, Chen Y, Janowczyk AR, et al. Development and evaluation of deep learning-based segmentation of histologic structures in the kidney cortex with multiple histologic stains. *Kidney Int*, 2021, 99(1):86-101.
- 18 Bülow RD, Kers J, Boor P. Multistain segmentation of renal histology: first steps toward artificial intelligence-augmented digital nephropathology. *Kidney Int*, 2021, 99(1):17-19.
- 19 Bouteldja N, Klinkhammer BM, Bülow RD, et al. Deep Learning-Based Segmentation and Quantification in Experimental Kidney Histopathology. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(1):52-68.
- 20 Kitamura S, Takahashi K, Sang Y, et al. Deep Learning Could Diagnose Diabetic Nephropathy with Renal Pathological Immunofluorescent Images. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(7):466.
- 21 Ligabue G, Pollastri F, Fontana F, et al. Evaluation of the Classification Accuracy of the Kidney Biopsy Direct Immunofluorescence through Convolutional Neural Networks. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15(10):1445-1454.
- 22 Kim YG, Choi G, Go H, et al. A Fully Automated System Using A Convolutional Neural Network to Predict Renal Allograft Rejection: Extra-validation with Giga-pixel Immunostained Slides. *Sci Rep*, 2019, 9(1):5123.
- 23 Ginley B, Lutnick B, Jen KY, et al. Computational Segmentation and Classification of Diabetic Glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(10):1953-1967.
- 24 Ledbetter D, Ho LV, Lemley KV. Prediction of Kidney Function from Biopsy Images Using Convolutional Neural Networks. *arXiv*, 2017.
- 25 Kolachalama VB, Singh P, Lin CQ, et al. Association of Pathological Fibrosis With Renal Survival Using Deep Neural Networks. *Kidney Int Rep*, 2018, 3(2):464-475.
- 26 Barisoni L, Lafata KJ, Hewitt SM, et al. Digital pathology and computational image analysis in nephropathology. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(11):669-685.

[收稿日期] 2021-03-19

(本文编辑 贺倩)