综述：下一代病理诊断：多光子智能病理

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/31872.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

综述：下一代病理诊断：多光子智能病理。 导读

病理诊断是疾病诊断的金标准。随着精准医疗对诊断病理学需求的日益增长，以及人工智能辅助病理诊断等新技术的快速发展，传统诊断病理学正在向下一代诊断病理学迈进，旨在通过技术创新推动病理诊断的转型升级。

多光子显微技术（Multiphoton Microscopy，MPM），利用光与生物组织相互作用产生的非线性光学效应，实现对多种人体病理组织的高分辨无标记成像，展现出巨大的医学价值。人工智能赋能的多光子显微技术进一步提高了病理诊断的准确性和效率。因此，多光子智能病理诊断技术应运而生，有望成为下一代诊断病理学的重要组成部分，为病理诊断提供多维度、智能化、无标记的辅助手段。

近日，福州大学黄峰研究员、王舒副研究员团队与福建师范大学陈建新教授以及北京大学陈良怡教授合作，以Towards Next-generation Diagnostic Pathology: AI-empowered Label-free Multiphoton Microscopy为题在Light: Science Applications发表综述论文，总结了近十年无标记多光子显微成像在人体病理诊断的应用，并探讨了人工智能对多光子病理诊断的赋能与挑战。

福州大学王舒副研究员为该篇论文的第一作者，福州大学黄峰研究员、北京大学陈良怡教授、福建师范大学陈建新教授为论文的共同通讯作者。该工作得到了国家科技重点项目、国家自然科学基金、新基石科学基金会等项目的资助。

无标记多光子显微技术

无标记光学显微技术通过利用光与生物组织相互作用产生的多样成像机制，如折射率变化、分子振动、散射和吸收等，使其能够适用于多种不同的临床应用。常见的无标记成像方法包括多光子显微成像、定量相位成像、光声显微成像、光学相干断层扫描以及受激拉曼散射显微成像等。

相比之下，基于二次谐波产生和双光子激发荧光机制的多光子显微技术，现已开展了多达16种人体器官组织的无标记病理诊断研究（图1），在2016年Nature Methods研究热点中被誉为无标记组织病理技术的重要进展。

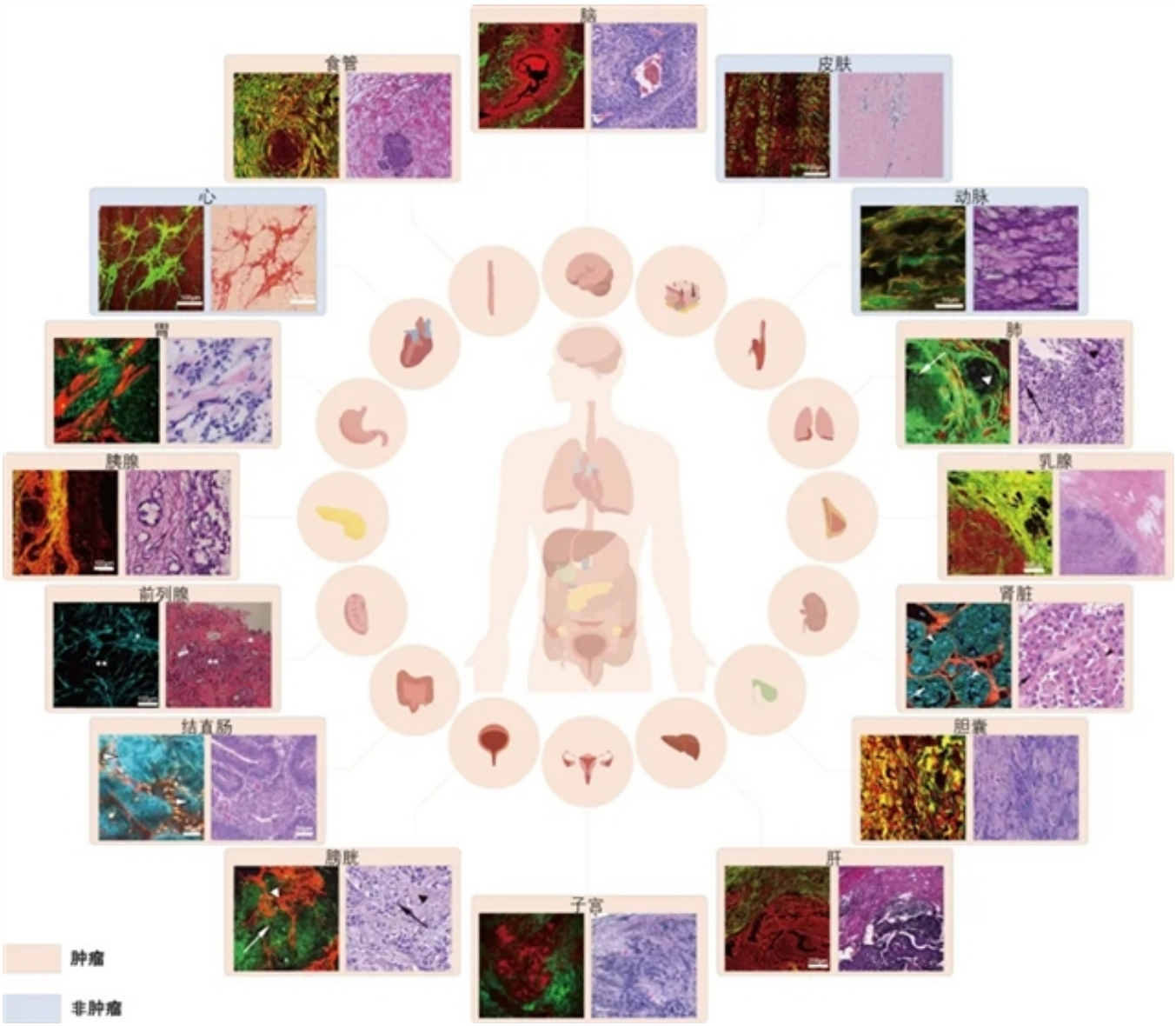


图1：多光子显微技术在人体肿瘤和非肿瘤疾病上的典型应用

双光子激发荧光（Two-photon excited fluorescence，TPEF）：一种三阶非线性过程，通过同时吸收两个相同频率的光子将荧光分子或原子的电子激发到更高能级，随后自发跃迁回基态并发射荧光。

二次谐波产生（Second harmonic generation，SHG）：一种二阶非线性光学现象，两个相同频率的光子与非线性介质作用，产生一个频率为入射光两倍的光子，也称为倍频。

多光子内源信号源：在生物组织中，多光子内源性信号提供了组织结构和多参数功能代谢的全面表征。双光子激发荧光可以用于成像内源性荧光分子，如细胞中的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)和黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)。二次谐波产生发生在非中心对称的分子结构中，如胶原蛋白、微管和肌球蛋白。图2以脑血管畸形样本为例展示了多光子内源性信号源及其对应的多光子图像。

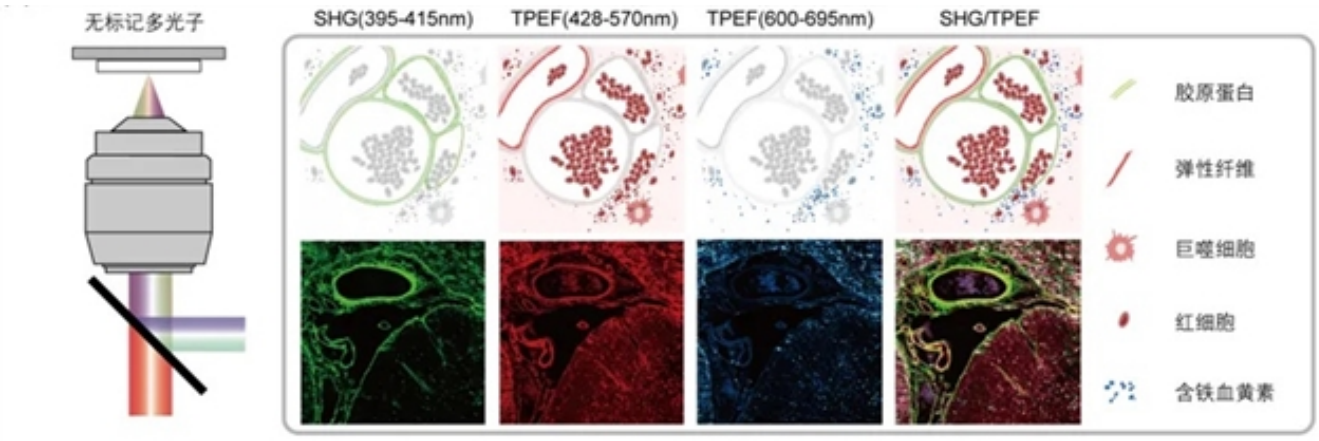


图2：多光子内源性信号源及其对应的多光子图像

多光子智能病理历史

自1931年Maria Goeppert-Mayer提出双光子激发荧光概念以来，多光子显微镜经历了从开发到商业化的历程，全球范围内的多光子显微仪器不断创新与升级，其在人体病理学的应用也日益广泛。同时，人工智能技术的兴起提升了多光子图像预处理、病理诊断以及预后预测的效能，使多光子智能病理技术的实现逐渐成为可能。图3展示了无标记多光子智能病理技术的发展历程。

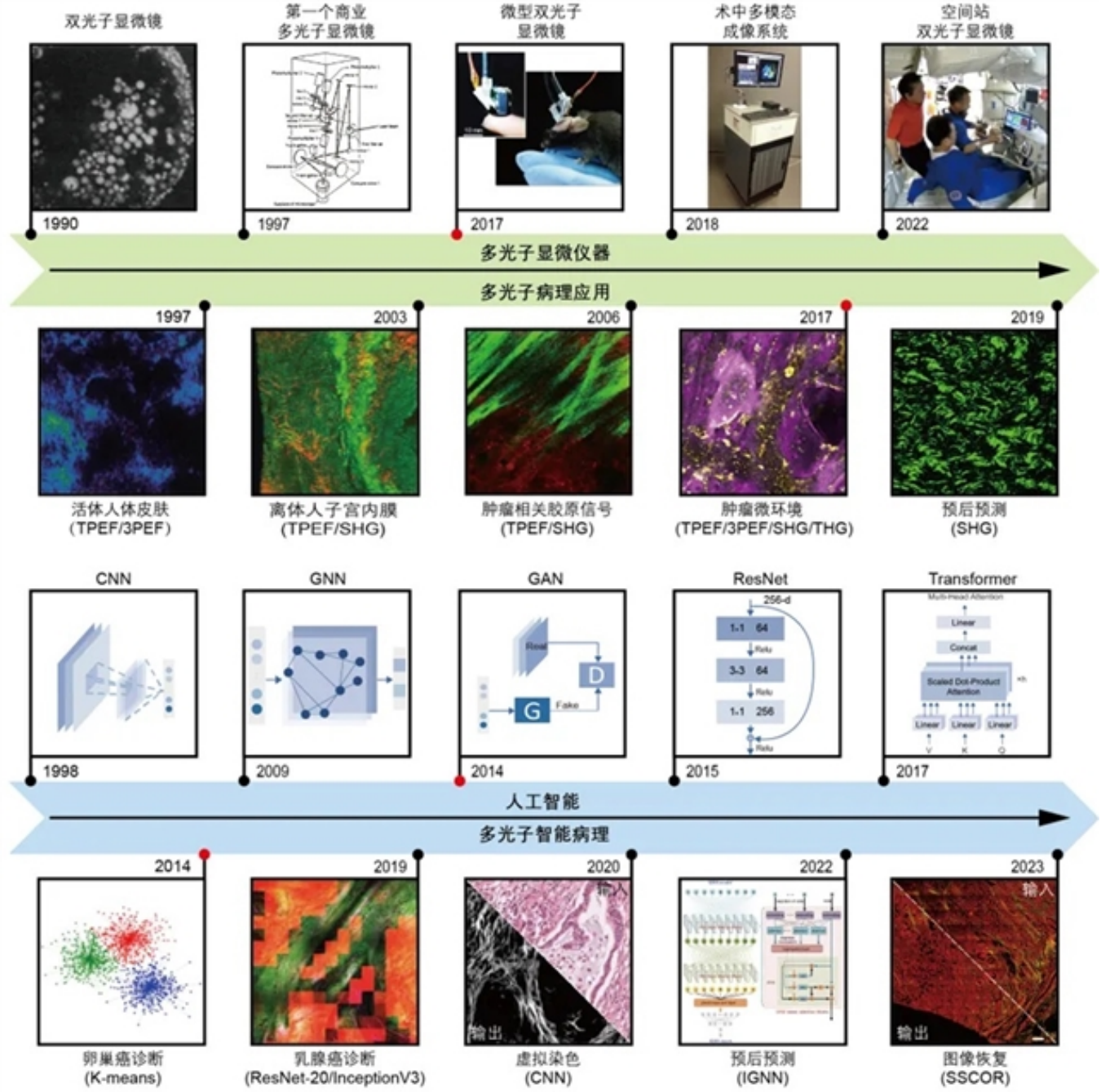


图3：多光子智能病理技术的发展历程

多光子病理诊断应用

无标记多光子显微技术凭借其对细胞质、细胞外基质及其相互作用的特异性识别能力，为病理研究领域开拓了新的视角。

细胞质特征：（1）识别癌细胞、增生和坏死等，确定肿瘤的分级和预后；（2）分析癌巢的特征，区分不同的肿瘤生长模式；（3）测量细胞质中NADH与FAD的比率，反映细胞的功能代谢；（4）根据细胞质形态和信号强度的差异，区分肌上皮、淋巴和腺体等细胞。

细胞外基质特征：（1）分析胶原纤维形态，区分肿瘤的不同血管模式；（2）提取胶原纤维特征，定量评估纤维化和增殖反应；（3）结合细胞质和细胞外基质的信息，观察到如肿瘤相关胶原和肿瘤浸润淋巴细胞等空间分布模式，为浸润性肿瘤的发生发展提供独特见解。

本综述全面总结了多光子显微技术在肿瘤和非肿瘤人体疾病中的成像参数和典型多光子病理特征。图4以乳腺癌为例展示了多光子病理诊断特征。

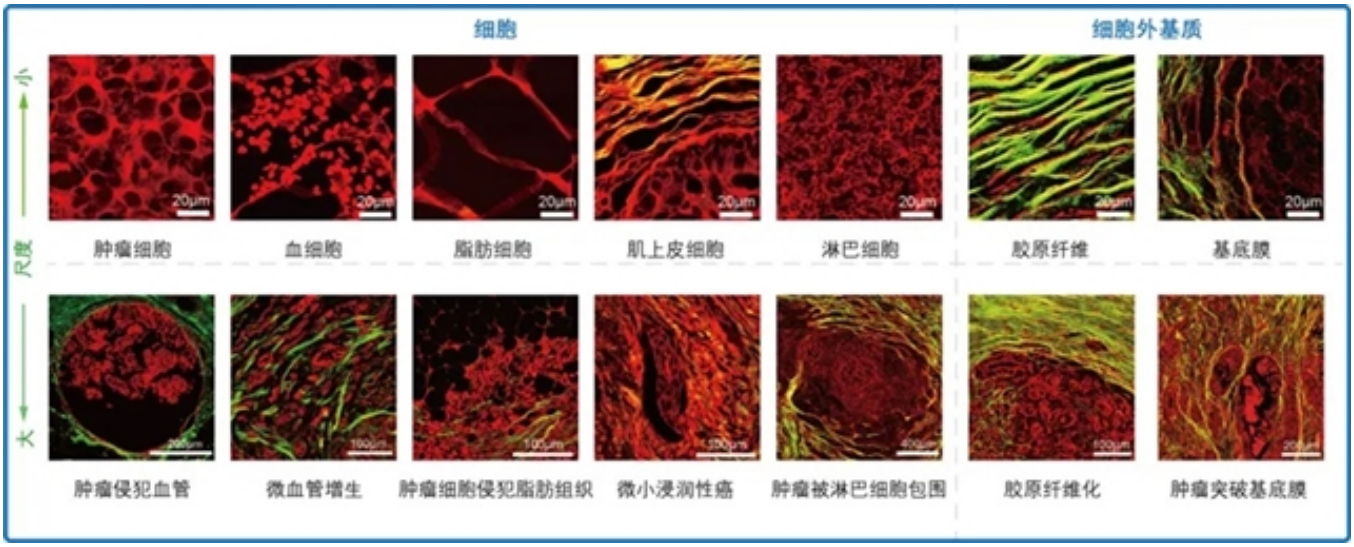


图4：乳腺癌多光子病理诊断特征

人工智能赋能的多光子病理诊断

以机器学习与深度学习模型为代表的人工智能技术，从图像预处理、病理诊断和预后预测等角度扩展了多光子显微技术的病理应用。

图像预处理：图像预处理步骤确保了多光子图像的质量，从图像源提升了诊断和预后的精度。例如：（1）图像复原和图像超分辨模型可以增强图像的纹理细节或恢复隐蔽的病理特征，确保下游特征提取相关任务的准确性；（2）虚拟图像生成技术提升了多光子病理图像的可读性，辅助医生更高效地解读多光子图像。

病理诊断：面对诸如胶质母细胞瘤与原发性淋巴瘤等复杂且难以通过常规方法区分的病例，结合人工智能的多光子病理诊断模型，通过提升诊断维度增强了医生的视觉判断，从而减少主观差异。例如：（1）提取弹性纤维和细胞等多光子特征，快速病变区域的快速鉴别和定量；（2）融合HE染色图像与无标记多光子图像，识别微浸润乳腺癌等。

预后预测：病理诊断的发现通常会提示预后预测的结果。例如：利用图神经网络赋能的多光子显微技术，深入解析浸润性乳腺癌中肿瘤相关胶原特征模式的空间分布规律，不仅为乳腺癌的预后预测提供了新视角，还为不同乳腺癌亚型的分类提供了有力支持。

综述中总结了近十年代表性的多光子智能病理模型的类型、输入输出及应用。

挑战与未来展望

人工智能赋能的多光子病理技术促进了多光子显微镜在实际临床环境中的整合。然而，将多光子智能病理诊断纳入临床流程仍面临诸多挑战。图5展示了多光子智能病理技术的组成，以及在多光子成像仪器、数据集获取、智能诊断工具到临床工作流程等多个方面需要克服的障碍。

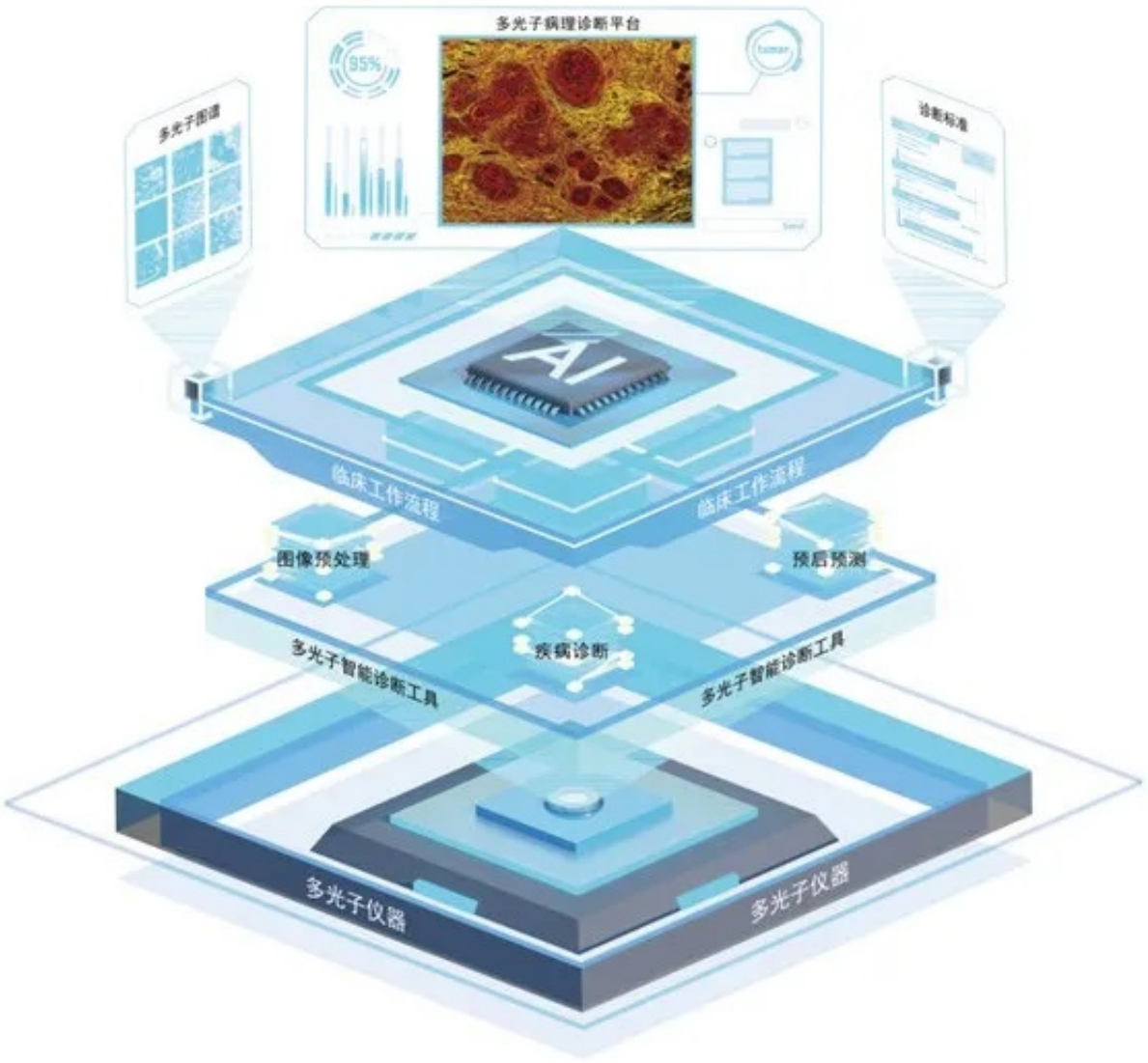


图5：多光子智能病理技术组成

多光子数字病理诊断仪：科研级的多光子成像系统在体积、功能等临床适应性不足，研制小型便携、低成本，具备高速高通量以及多模态成像能力的多光子成像仪器将更适应术后甚至术中的病理诊断需求。

高质量开源多光子数据集：多光子病理图像数据集规模极其有限。与病理医生等多学科团队共同制作以任务为导向的高质量开源数据集，是开发人工智能模型和推动智能病理诊断技术的基石。

定制化多光子智能诊断工具：针对临床特定需求，定向开发基于多光子图像的诊断模型，训练方式从有监督向无监督学习过渡。引入多模态数据和基础模型，确保模型的可重复性和可靠性。

多光子病理的临床工作流程：纳入现有病理诊断流程是推进多光子诊断进入临床的关键步骤。针

对多光子适应症，建立多光子诊断图谱和标准，将多光子诊断工具集成至病理诊断平台，提供伦理和人工智能安全的辅诊结果。

加强多中心多学科交叉团队的协作对于多光子智能病理诊断临床化推进至关重要。高效的合作有助于将诊断特征转化为诊断标准、将原理样机改进为临床许可的医疗仪器、以及将开源算法发展为以医生为中心的诊断软件。

致谢

福州大学先进技术创新研究院/智能光电教育部重点实验室生物医学成像中心，在多光子智能病理技术及应用方向与福建师范大学、福建医科大学附属第一医院、福建医科大学附属协和医院等单位合作近十年。本工作特别感谢北京大学王爱民研究员、北京信息科技大学吴润龙教授等专家的支持。（来源：中国光学微信公众号）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41377-024-01597-w

特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“ 来源 ”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费等事宜，请与我们接洽。
作者：黄峰等 来源：《光：科学与应用》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发