

· 专家笔谈 ·

人工智能对胃肠疾病诊疗的推动作用

于颖彦

上海交通大学医学院附属瑞金医院消化外科研究所 上海市胃肿瘤重点

实验室 200025

Email:yingyan3y@sjtu.edu.cn



扫码阅读电子版



【摘要】 高速发展的计算机技术给日常生活及工作带来巨大变化。人工智能是计算机科学的一个分支,是让计算机去行使通常情况下具备智能生命才可能行使的活动,广义的人工智能涵盖机器学习和机器人等等,本文主要聚焦于机器学习与相关的医学领域,深度学习

是机器学习中的神经网络,卷积神经网络(CNN)是深度神经网络的一种,是在深度神经网络基础上,进一步模仿大脑的视觉皮层构造和视觉活动原理而开发;目前在医疗大数据分析中应用的机器学习方式主要为CNN。在未来数年内,人工智能作为常规工具进入医学图像解读相关的科室是发展趋势。本文主要分享人工智能与生物医学的融合进展,并结合实际案例,重点介绍CNN在胃肠道疾病的病理诊断、影像学诊断及内镜诊断等方面的应用研究现状。

【关键词】 人工智能; 医学影像; 卷积神经网络; 深度学习

基金项目: 上海市科委西医临床重点项目(18411953100); 国家重点研发项目(2016YFC1303200、2017YFC0908300); 国家自然科学基金项目(81772505); 上海交大医工交叉重点项目(YG2017ZD01); 上海交大医学院转化医学创新基金(15ZH4001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.01.006

Role of artificial intelligence in the diagnosis and treatment of gastrointestinal diseases

Yu Yingyan

Institute of Digestive Surgery, Key Laboratory of Gastric Cancer, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Email:yingyan3y@sjtu.edu.cn

【Abstract】 The rapid development of computer technologies brings us great changes in daily life and work. Artificial intelligence is a branch of computer science, which is

to allow computers to exercise activities that are normally confined to intelligent life. The broad sense of artificial intelligence includes machine learning and robots. This article mainly focuses on machine learning and related medical fields, and deep learning is an artificial neural network in machine learning. Convolutional neural network (CNN) is a type of deep neural network, that is developed on the basis of deep neural network, further imitating the structure of the visual cortex of the brain and the principle of visual activity. The current machine learning method used in medical big data analysis is mainly CNN. In the next few years, it is the developing trend that artificial intelligence as a conventional tool will enter the relevant departments of medical image interpretation. In addition, this article also shares the progress of the integration of artificial intelligence and biomedicine combined with actual cases, and mainly introduces the current status of CNN application research in pathological diagnosis, imaging diagnosis and endoscopic diagnosis for gastrointestinal diseases.

【Key words】 Artificial intelligence; Medical images; Convolutional neural network; Deep learning

Fund program: The Clinical Medicine Key Project of Shanghai Science and Technology Committee (18411953100); National Key R&D Program of China (2016YFC1303200, 2017YFC0908300); National Natural Science Foundation of China (81772505); Cross-Institutes Research Fund of Shanghai Jiaotong University (YG2017ZD01); Innovation Foundation of Translational Medicine of Shanghai Jiaotong University School of Medicine (15ZH4001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.01.006

2016年3月,围棋机器人AlphaGo与韩国职业围棋手(前世界围棋冠军)进行了5轮对抗赛,最终以人类围棋选手失败而告终,该结果让我们不得不正视人工智能(artificial intelligence, AI)可能对人类真实世界带来的影响。AI已经不再是小说与影视作品里的科幻故事,它实实在在地走进现实生活。

在生物医学领域, AI 最容易介入的分支是医学影像学, 涉及到的科室有放射科、病理科、超声科和内镜相关科室等。近十年来, AI 技术的发展迅速, 临床医师极有必要了解 AI 相关知识与发展方向。本文不同于以往此类文章, 大多面向生物信息学与计算机科学人员, 而是以生物医学领域读者为对象, 介绍人工智能与生物医学的融合进展, 并结合实际案例介绍其在胃肠道疾病研究的现状。

一、人工智能

人工智能是计算机科学的一个分支, 是让计算机去行使通常情况下具备智能生命才可能行使的活动。广义的人工智能涵盖机器学习和机器人等。本文主要聚焦于机器学习与相关的医学领域。机器学习(machine learning)是让计算机通过学习大数据, 开发出一种算法, 让计算机去完成对未知事件的预判。机器学习依据训练方式的不同分为监督性学习、非监督性学习和强化学习三种^[1]。

监督性学习也叫监督性训练, 是用人工事先做好标记的分类数据(比如将数据分别标记出是肿瘤还是正常)训练机器。监督性学习包括随机森林、支持向量机、决策树、线性回归、逻辑回归、朴素贝叶斯、K-近邻、AdaBoost 和神经网络方法。监督性机器学习的关键是给予机器训练的数据量与对数据的标注。比如, 如果希望机器区分胃镜照片是单纯性胃炎还是萎缩性胃炎, 我们提供给机器的信息只是色泽不一的单纯性胃炎与萎缩性胃炎的胃镜照片, 仅凭照片的颜色差异去训练计算机算法未必会得到良好的分类结果, 如果事先将训练照片分别标注好病变特征, 比如是否有黏膜皱襞萎缩消失, 则计算机在训练阶段就会得到胃镜图像的色泽与形态双重特征, 这样训练出来的模型误判率会大大降低。

非监督性学习是指拟分析的数据里面包含有需要检测的目标, 但是没有经过人工任何标记, 也就是将缺乏人工标记的分组信息直接提交给计算机进行分类。非监督性学习包括 K-均数法、均数移动法、聚类分析法、高斯混合建模法、马可夫随机域法和迭代自组织数据法等, 其中以聚类分析较为常用。

强化学习是指在开始阶段先利用人工标记的数据集构建一个计算机分类器, 然后再对构建的系统给予一定数量的非标记数据训练, 目的是优化提升模型的性能。强化学习方法类似于非监督性学习法。

在医学影像分析中以监督性学习方法比较常用。

二、深度学习

深度学习(deep learning)是机器学习中的神经网络, 是模仿了人类大脑的神经元学习数据、进行信息传递的过程, 是 2013 年世界十大科技突破性进展之一。深度学习的网络有多个神经节点(类似于人类的神经元)相互连接, 故人工神经网络对计算机要求很高, 需要具备高性能图像处理器(graphics processing unit, GPU)可并行运算的服务器。当前, 深度学习已经用于对胃镜图像、X 线片、B 超图片等病变进行自动识别与诊断^[2]。在医疗诊疗过程中会产生大量的医学图像, 如果与快速发展的计算机技术相结合, 将大大改善医疗图像诊断的准确性, 并提高诊疗过程的工作效率。

人工神经网络的仿人类大脑神经元和神经纤维构造主要有以下几部分: 数据输入层, 数据输出层和位于中间的多个隐藏层。含有多个隐藏层的神经网络又叫深度神经网络。输入层的神经节连接着下一层的神经节, 并依靠神经纤维结构将神经节连接起来。信息进入输入层的神经节后, 每一个值的权重相乘后汇总到下一层的神经节, 此过程在隐藏层中重复进行, 使得分类越来越精确。人工神经网络一般都在 4 层以上, 通过多层分析, 可以在复杂的数据中提取到泛在性的特征, 故深度神经网络可以用于医学图像的分类研究。

卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)是深度神经网络的一种, 伴随着医疗大数据的爆发式增长, CNN 在医疗大数据分析中的优势越发明显^[3]。CNN 是在深度神经网络基础上, 进一步模仿大脑的视觉皮层构造和视觉活动原理而开发。在 CNN 模型里面有多层图像感知器(相当于人工视神经元)、多个神经网络层、连续的卷积层与后方池化层, 其中卷积层主要行使从输入图像中提取关键特征, 进入模型的多种图像特征通过 CNN 的多个层次后, 自动过滤掉不重要的特征, 完成对图像中关键特征的提取, 最终通过全连接层输出分类决策结果。

三、CNN 在病理图像分类的应用

CNN 在病理学图像分析的应用发展速度较快, 得益于 2012 年以来国际上发起的 AI 病理图像挑战赛。最早的竞赛内容是利用有专家注释的乳腺癌组织病理图像进行癌细胞有丝分裂相的识别。此后, 国际生物医学图像研究小组还举办了数次 Camelyon

挑战赛(Cancer Metastases in Lymph Nodes),探索计算机算法在检测苏木精-伊红染色全切片图像(whole slide images, WSI)中淋巴结内有无转移性癌细胞^[4]。从竞赛结果看,如果不考虑诊断花费的时间因素,AI 诊断结果与病理学家差别不大,但若考虑时间因素,则 AI 诊断可以大大缩短所需时间。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已经认证,可将数字化病理全切片用作病理诊断。这一决定导致了病理切片数字化扫描仪的销售量增加。

病理科诊断切片的流程数十年来没有太大改变,病理学家依赖显微镜对疾病的诊断是公认的金标准。以往病理切片的载体是玻璃切片,但随着病理切片扫描仪的普及应用,很多病理科将病理图片转化为数字化的 WSI 存储。数字化的 WSI 是病理图像进行 AI 分析的必备步骤^[5]。正是由于病理科 WSI 数量不断增加,才吸引了 AI 从业人员的目光。前述病理图像挑战赛的开展就是很好的例子。CNN 模型不仅能用于上述癌症组织中细胞核分裂像的识别,还可以进行肿瘤标志物分析、癌症分类等。

现阶段医院病理科的玻璃切片无法直接用于 AI 分析,必须利用全自动切片扫描仪转化为整张的数字化图片(即 WSI)。人工数据标注(labeling)是指由病理学家对 WSI 进行标注,手动勾勒出胃癌区域或者正常区域。提取感兴趣区域(regions of interest, ROI),这个过程是指 WSI 内很多区域是缺乏组织的空白区域,如果一起交由计算机分析会减慢运算速度,故先由计算机提取有使用价值的区域图像。病理 WSI 是医学影像中占据内存的超大图像,依切片内组织大小不同在 50 000~100 000 像素不等(占 3G 以上内存),过大的图像无法放到任何计算机模型进行运算处理。故 WSI 在应用之前需要进行切割处理。图像的切割(segmentation),是指由计算机将图像先切割成不同像素的小图块(patch),比如 360 像素×360 像素或者 299 像素×299 像素,每一张 WSI 可以切割成千上万的小图块,切割多少取决于每一张 WSI 上病理专家标记的数据量。颜色的归一化处理(stain normalization),是指如果 WSI 颜色差别过大,可能会影响到机器判别,需要先进行颜色的统一化预处理。选定一张苏木精-伊红染色图片的“参考”图片,将其他不同染色情况的 WSI 去贴合“参考”图片。完成以上操作后,便可在小图块水平上训练 CNN 模型。需要将上述切割的小图块

分成训练集、验证集以及测试集三部分。其中,训练集所需数量最大,一般占全部数据的 70%,用于直接放入 CNN 模型进行机器学习。验证集数据量可以占 10% 左右,主要在 CNN 模型训练完成之后,用此部分数据进行验证性能,再根据验证结果去调整 CNN 的模型参数。剩下 20% 数据是纯粹的测试集,是该 CNN 模型在训练中完全没有见过的图像,也可以将其当做“另一组新数据”,用于验证 CNN 模型的表现。目前,开源数据库内有多个 CNN 模型可供选择,主要依据具体研究目的而定。比如 ResNet、DenseNet、AlexNet、VGG 以及 InceptionV3 等。根据笔者团队应用体会,AlexNet 的训练与预测速度比较慢,DenseNet 有过度拟合问题,而 InceptionV3 在兼顾运算速度的同时,可以兼顾到较高的分析准确率。小图块恶性概率的预测及可视化展示,是指利用上述切割的小图块训练好 CNN 模型后,模型会对每一张小图块输出一个恶性概率,再把小图的恶性概率赋值在大图的相应位置上,得到一张大图 WSI 水平的恶性概率热图,可以直观地展示该 WSI 图片的 AI 预测结果。

四、CNN 在放射科影像中的应用

众所周知,大型医院的放射科 20 年前就启用了完整的图片文献与交流系统(picture archiving and communication system, PACS),已经存储的数字化图片为深度学习提供了宝贵资料。近年来,利用放射科数据进行深度学习的报道日渐增多,但分析方法学上依然是以 CNN 模型为主。比如,进行放射科图像的病变性质分类或者是判断良性与恶性;CNN 模型在胸部 X 线片上区分有无肺结核病或者区分肺小结节的良恶性等。最近,Zhang 等^[6]采用 CNN 模型对 CT 图像进行分析,判别出结肠息肉的良恶性。Fu 等^[7]将 CNN 模型用于腹部 3D MRI 图像的器官区分,开发的全自动程序可以精确地区分出肝脏、胃、结直肠和十二指肠。也有学者利用机器学习分析 ROI 的像素组成,勾勒出靶标结构的轮廓,进行器官的亚区域或者亚结构分析。以 NiftyNet 深度学习医学影像开放式平台为例,可以对放射科影像进行图像切割、回归、可视化展示等操作,还可以在此平台上传数据、构建模型网络和输出 2D 或者 3D 计算机作图,对于特定的解剖部位产生仿超声图形等^[8]。

五、CNN 在内镜图像中的应用

内镜图像同样是 AI 研究人员关注的热点。内

镜图像分析也需要 CNN 模型。在 AI 模型建立阶段仍需要内镜医生对图像进行手工标注。图像分析之前也要把图像切割成小图块处理,比如,先将图片切割成 256 像素×256 像素的小图块,再导入模型进行分析。Hirasawa 等^[9]曾采用 13 584 幅胃的内镜图像训练 CNN 模型,并用 2 296 幅胃的内镜图像验证其精准性,结果显示,CNN 模型对 2 296 幅内镜图像的分析仅用了 47 s,CNN 对其中肯定为胃癌的 77 例诊断正确达 71 例(正确率超过 92%),而漏诊的病例图像主要表现是浅表凹陷型或者高分化黏膜内早期肿瘤,而上述病变对于有经验的内镜专家也同样容易误诊。Shichijo 等^[10]采用 22 层深度的 CNN 模型训练了 32 208 幅胃镜图像,训练用图像在输入模型前先切割成 244 像素×244 像素的小图块,事先由人工标注出有或无幽门螺杆菌(*Hp*)感染;验证集是一套采自 397 例患者的 11 481 幅胃镜图像;研究人员将 CNN 模型的分类与 23 位内镜专家的分类进行对比(其中 6 位是资深内镜专家),结果显示,CNN 模型的敏感性、特异性、准确性与诊断时间分别为 88.9%、87.4%、87.7% 和 194 s,23 位内镜专家的对应值分别是 79.0%、83.2%、82.4% 和 (230±65) min,其中,6 位资深内镜专家的对应值分别是 85.2%、89.3%、88.6% 和 (253±92) min。可见,在这一轮针对内镜图像有无 *Hp* 感染的人机竞赛中,CNN 模型的表现优于内镜专家。最为重要的是,CNN 模型分析大大节省了分析时间。Zhu 等^[11]采用 ResNet 50 CNN 模型分析内镜图像中癌细胞的浸润深度,训练集是 790 幅图像,测试集是 203 幅图像。研究人员将 CNN 模型分析结果与内镜医生的分析结果对比显示,CNN 模型的精准性可以达到 89.16%,而内镜医生的精准性只有 17.25%,该研究表明,在判断内镜图像中的癌细胞浸润深度方面,CNN 模型的表现优于人眼判断。

六、深度学习在其他医药领域的应用

随着各医疗机构电子病历的普及应用,通过电子病历去提取知识与信息,并指导临床决策也逐步受到关注。这个领域不同于前述的医学影像分析,它是 AI 的另外一个分支,属于自然语言加工范畴(natural language processing, NLP)^[12]。NLP 的关键点就是信息提取问题,需要开发可以理解自然语言的计算机模型。这个体系包括语法处理模块和语义处理模块等。现在已经开发成功的自然语言加工系统有 MedLEE、MetaMap、KnowledgeMap、cTAKES、HiTEX

和 MedTagger 等,相信 NLP 领域今后同样会有很大的发展空间。

七、AI 的局限性与展望

虽然已经有许多 AI 成功的案例,但生物医学领域依然存在不少障碍。有人形象地说“人工智能的背后是人工”。的确,在 AI 介入医学研究的初期阶段有这样的问题。因为大量的医学影像数据在训练计算机之前需要进行医学数据的手工注释,这一步如果做不好,很难保障后续建立模型的精准。虽然有大量的医学影像数据,如果没有医学专家在后台的注释和经过无数次训练后形成的标准化模型,这些数据均无法得到有效的利用。再比如,现阶段为了获得 AI 模型的良好表现,各种研究采用的训练集或者测试集数据均为高质量的数据。以内镜图像为例,那些充气不足、活检后有出血、有光晕、有黏液、模糊或者对焦不好的图像均被剔除(当然,上述低质量图像即使人眼判别也有困难)。就深度学习技术而言,目前尚处于黑匣子状态,CNN 进行特征提取以及做出决策过程的许多细节尚无法捕捉,主要原因在于网络系统内整合有成千上万的指标,需要今后通过计算机人员的深入研究加以阐明。从法律角度而言,采用大量高质量的医学图像开发的 AI 诊断系统最终必将走向商业化,其中的医学伦理问题也需要考虑。如果 AI 辅助系统发生诊断错误时,还会引发责任归属问题的争端。

未来数年内,AI 作为常规工具进入医学图像解读相关的科室是发展趋势^[13]。AI 可以有效地辅助医师对病变进行定位和定性,对肿瘤进行分级和预测预后等等。AI 还可以用于医学教学与医师规范化培训等多种场合。

参 考 文 献

- [1] Jang HJ, Cho KO. Applications of deep learning for the analysis of medical data[J]. Arch Pharm Res, 2019,42(6):492-504. DOI: 10.1007/s12272-019-01162-9.
- [2] Erickson BJ, Korfiatis P, Akkus Z, et al. Machine learning for medical imaging[J]. Radiographics, 2017,37(2):505-515. DOI: 10.1148/rg.2017160130
- [3] Sharma H, Zerbe N, Klempert I, et al. Deep convolutional neural networks for automatic classification of gastric carcinoma using whole slide images in digital histopathology[J]. Comput Med Imaging Graph, 2017, 61: 2-13. DOI: 10.1016/j.compmedimag. 2017.06.001.
- [4] Landau MS, Pantanowitz L. Artificial intelligence in cytopathology: a review of the literature and overview of commercial landscape[J].

- J Am Soc Cytopathol, 2019, 8(4): 230-241. DOI: 10.1016/j.jasc.2019.03.003.
- [5] MKK N, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(5): e253-e261. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30154-8.
- [6] Zhang S, Han F, Liang Z, et al. An investigation of CNN models for differentiating malignant from benign lesions using small pathologically proven datasets[J]. Comput Med Imaging Graph, 2019, 77: 101645. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2019.101645.
- [7] Fu Y, Mazur TR, Wu X, et al. A novel MRI segmentation method using CNN-based correction network for MRI-guided adaptive radiotherapy[J]. Med Phys, 2018, 45(11): 5129-5137. DOI: 10.1002/mp.13221.
- [8] Gibson E, Li W, Sudre C, et al. NiftyNet: a deep-learning platform for medical imaging[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2018, 158: 113-122. DOI: 10.1016/j.cmpb.2018.01.025.
- [9] Hirasawa T, Aoyama K, Tanimoto T, et al. Application of artificial intelligence using a convolutional neural network for detecting gastric cancer in endoscopic images[J]. Gastric Cancer, 2018, 21(4): 653-660. DOI: 10.1007/s10120-018-0793-2.
- [10] Shichijo S, Nomura S, Aoyama K, et al. Application of convolutional neural networks in the diagnosis of helicobacter pylori infection based on endoscopic images[J]. E Bio Medicine, 2017, 25: 106-111. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.10.014.
- [11] Zhu Y, Wang QC, Xu MD, et al. Application of convolutional neural network in the diagnosis of the invasion depth of gastric cancer based on conventional endoscopy[J]. Gastrointest Endosc, 2019, 89(4): 806-815. DOI: 10.1016/j.gie.2018.11.011.
- [12] Wang Y, Wang L, Rastegar - Mojarad M, et al. Clinical information extraction applications: a literature review[J]. J Biomed Inform, 2018, 77: 34-49. DOI: 10.1016/j.jbi.2017.11.011.
- [13] He J, Baxter SL, Xu J, et al. The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine[J]. Nat Med, 2019, 25(1): 30-36. DOI: 10.1038/s41591-018-0307-0.
- (收稿日期: 2019-09-20)
(本文编辑: 王静)
- 本文引用格式**
于颖彦. 人工智能对胃肠疾病诊疗的推动作用[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(1): 33-37. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.01.006.

第十三届中国医师协会外科医师年会(CCS 2020)征文通知

由中国医师协会和中国医师协会外科医师分会主办、北京医师协会和北京医师协会外科专科医师分会联合主办、北京大学人民医院承办的第十三届中国医师协会外科医师年会(CCS 2020)将于2020年5月14—17日在北京国际会议中心召开。

本着面向全国普通外科医师、发挥行业带头作用、搭建高水准医师交流与继续教育平台、促进外科学科发展与进步为目的,中国医师协会外科医师分会自2007年成立以来,连续成功举办了十二届中国外科医师年会。本届年会我们将继续秉承历届年会的优良传统,理论与实践相结合,力求加强医务工作者的综合能力培养、提高临床实践能力,为全体外科同仁们提供一个国际性高水平的交流平台。

在年会期间各专业都将设立分会场,并围绕各自专业领域中临床进展与多学科协作、手术和诊疗技术的演示与培训、执业规范和行业标准的研究与制定等主题,邀请国际和国内知名专家学者进行学术报告和现场演示,全方位展现普通外科学领域的最新成就和发展趋势。与会者可获得国家级继续教育学分!

投稿要求:(1)大会接受中、英文投稿。(2)论文投稿请采用Word格式,包括全文(4000字左右)和摘要(800字左右)两部分。论文摘要应包括文题、作者姓名、作者单位、地址、邮政编码、研究目的、材料与结果、结论等部分。(3)英文稿件标题请用大写字母3号Arial Black字体,正文用小4号Arial字体1.5倍行距。(4)中文稿件标题请用3号黑体字,正文请用小4号宋体字,1.5倍行距。(5)英文版论文经审核后可参加优秀论文评选;中文版论文将不参与优秀论文评选,只在论文集中刊登标题、作者、单位、摘要。(6)论文投稿必须为未曾公开研讨或在国内外刊物上发表的论文。论文要求突出科学性、先进性、实用性,对专业实践和行业管理具有一定的指导意义。(7)投稿请务必注明作者的联系方式(联系电话、E-mail地址)、单位名称、单位地址和邮政编码。(8)所有稿件请自留底稿,恕不退稿。投稿开放日期:2019年9月1日;投稿截止日期:2020年2月20日。

征文内容:(1)外科医师行业管理相关内容;(2)我国外科医师执业现状和权益维护;(3)外科手术技术规范和创新;(4)学科建设与科室管理;(5)外科医师的职业精神和人文情怀;(6)微创外科专业领域;(7)疝和腹壁外科专业领域;(8)肥胖和糖尿病外科专业领域;(9)外科手术机器人相关领域;(10)结直肠外科专业领域;(11)肿瘤外科专业领域;(12)上消化道外科专业领域;(13)多学科联合诊疗(MDT)相关领域;(14)临床营养专业领域;(15)肛肠外科专业领域;(16)肠痿诊疗专业领域;(17)加速康复外科(ERAS)相关领域;(18)经肛门全直肠系膜切除术(TaTME)相关领域;(19)胃食管反流疾病诊疗专业领域;(20)胃肠道间质瘤(GIST)诊疗专业领域。

投稿方式:本次大会只接受在线投稿!请登录大会官网<http://www.cmda-ccs.com>,进行在线投稿。

如需了解更多征文或会务信息,请致电010-57208630。

中国医师协会外科医师分会