

数智病理驱动的诊疗闭环模式创新与工程实现路径研究

杨雯珏^{1,2,3}, 周亭玉^{1,2,3}, 张琪琪^{1,2,3}, 李佳霖^{1,2,3}, 王大亮⁴, 王俊普^{1,2,3*}

(1. 中南大学湘雅医院, 长沙 410008; 2. 中南大学湘雅基础医学院, 长沙 410008;
3. 中南大学湘雅医学院, 长沙 410008; 4. 清华大学基础医学院, 北京 100084)

摘要: 在全切片图像、空间组学与自监督预训练等技术的驱动下, 数智病理 (DIP) 正推动病理学由传统经验诊断转向数据智能驱动的工程化新范式。在此基础上, DIP 正构建面向临床与制药需求的一体化工程系统, 形成“诊断-治疗-反馈”的闭环。本文系统探讨 DIP 的技术演进, 聚焦大规模自监督基础模型、跨模态虚拟染色、病理-组学对齐与肿瘤微环境建模等关键进展; 总结其在自动化分级、多任务学习、肿瘤微环境解析与基因型-表型预测中的核心能力。进一步结合靶点发现、机制研究、毒理评估与精准临床试验等应用实例, 阐明 DIP 如何赋能功能表型挖掘、革新药效预测与患者分层, 并释放可转化的临床与产业价值。最后, 分析数据标准化、跨中心泛化、可解释性与监管治理等面临的关键挑战, 展望 DIP 在多模态、可信人工智能驱动下形成可持续迭代的“诊断-治疗-反馈”闭环。面向国家生物医药与健康体系建设, DIP 有望作为“转化医学工程核心枢纽”, 持续推动病理学由“诊断科学”迈向“治疗引擎”。这标志着, DIP 已成为连接临床决策与药物研发、支撑我国生物医药产业源头创新与研发提效的关键支撑。

关键词: 数智病理; 可计算表型; 跨模态对齐; 肿瘤微环境建模; 诊疗闭环学习

中图分类号: TD67; TD82 **文献标识码:** A

Diagnostic-Therapeutic Closed-Loop Model Driven by Digital-Intelligent Pathology: Engineering Pathway and Implementation

Yang Wenjue^{1,2,3}, Zhou Tingyu^{1,2,3}, Zhang Qiqi^{1,2,3}, Li Jialin^{1,2,3},
Wang Daliang⁴, Wang Junpu^{1,2,3*}

(1. Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China; 2. Xiangya School of Basic Medical Sciences, Central South University, Changsha 410008, China; 3. Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410008, China; 4. School of Basic Medical Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

Abstract: Driven by technologies such as whole-slide imaging (WSI), spatial omics, and self-supervised pretraining, digital-intelligent pathology (DIP) is shifting pathology from traditional experience-based diagnosis toward a new data-intelligence-driven engineering paradigm. Building on these advances, DIP is establishing an integrated engineering system tailored to clinical and

收稿日期: 2025-12-20; 修回日期: 2026-02-11

通讯作者: *王俊普, 中南大学湘雅医院 / 湘雅基础医学院副教授, 研究方向为肿瘤病理学与数智病理; E-mail: wang-jp2013@csu.edu.cn

资助项目: 芙蓉实验室项目(2024PT5111)

本刊网址: sscae.engineering.org.cn

pharmaceutical needs, thereby forming a closed loop of diagnosis – treatment – Response. This study outlines the technological evolution of DIP, focusing on large-scale self-supervised foundation models, cross-modal virtual staining, pathology–omics alignment, and tumor microenvironment (TME) modeling. It also outlines DIP’s core functions: automated grading, multi-task learning, TME characterization, and genotype-phenotype mapping. Through examples in target discovery, mechanism studies, toxicity assessment, and precision trials, the study demonstrates how DIP enables functional phenotype mining, improves efficacy prediction and patient stratification, and delivers clinical and industrial value. Moreover, it explores challenges regarding data standardization, cross-center generalization, interpretability, and regulatory governance, and envisions DIP evolving, through multimodal and trustworthy artificial intelligence, into a sustainable “diagnosis–treatment–Response” loop. For the development of national biopharmaceutical and health systems in China, DIP is positioned as a “core hub for translational medical engineering,” steadily advancing pathology from a diagnostic science to a therapeutic engine. This suggests that DIP could become an important link between clinical decision-making and drug R&D, bolstering original innovation and R&D efficiency of China’s biopharmaceutical industry.

Keywords: digital-intelligent pathology; computable phenotype; cross-modal alignment; tumor microenvironment modeling; diagnostic-therapeutic closed-loop learning

一、前言

人工智能（AI）正快速重塑病理学的研究范式与应用范围。近年来，围绕多系统、多类型肿瘤等疾病，已有大量研究系统评估了AI在良恶性鉴别、病理分型、预后评估及部分治疗反应预测中的应用潜力，显示其在提升诊断效率与一致性方面的显著优势^[1-5]。随着全切片图像（WSI）技术的成熟，病理学逐步进入以可计算表型为特征的数字化阶段，为深度学习模型在“诊断–治疗–反馈”（Dx–Tx–Rx）中的应用奠定了数据基础。在此基础上，自监督学习等方法进一步突破了对大规模人工标注的依赖，使模型能够从未标注或弱标注的WSI中提取稳定的组织学表型，并将其与患者生存结局、分子通路特征及不同治疗方案下的疗效差异建立关联，初步揭示了病理信息在治疗决策支持中的潜在价值^[6-7]。与此同时，数智病理正赋能药物研发与安全性评价等方面，在毒性识别、风险分级及作用机制解析等环节中展现出辅助甚至部分替代传统流程的能力^[8-9]。然而，从研究整体来看，现有工作多聚焦于单一病种或局部任务，研究范式呈现出明显的碎片化特征：不同模型间缺乏统一的表型定义与评价体系，算法成果跨病种、跨中心泛化能力有待提升，病理证据也尚未系统性嵌入治疗决策与药物研发流程^[10-12]。

在上述背景下，数智病理（DIP）逐渐成为病理学应对AI驱动医疗发展时代的重要演进方向^[13]。DIP以数字化病理数据为核心载体，融合AI、大数据与新一代信息技术，构建覆盖病理工作流的“智能感知–智能分析–智能决策–智能治理”闭环新范式，其目标在于推动病理由“经验驱动、局部优

化”向“数据驱动、系统优化”转型。需要强调的是，DIP不能简单等同于数字病理或计算病理。数字病理主要解决切片数字化与流程效率问题，而计算病理则侧重于针对特定任务的算法建模与性能提升^[14-15]。受限于数据与表型组织方式的非统一性，现有计算病理方法在跨中心泛化、跨模态对齐方面仍存在明显不足，难以支撑工程化诊疗闭环。相比之下，DIP通过标准化、可扩展的数据与计算基础设施，以病理基础模型和跨模态对齐为核心能力，通过引入可计算表型，将病理信息转化为可计算、可迁移且可持续更新的表型表征，从而深度嵌入Dx–Tx–Rx一体化过程，支撑“诊疗闭环”。

面向“健康中国2030”规划纲要及新药创制等国家重大需求，在现阶段数字病理研究高度分散的背景下，构建系统化、可持续演进的DIP体系具有显著必要性。基于此，本文首先梳理DIP的技术演进与关键方法，重点分析其在可计算表型构建、跨模态对齐及诊疗闭环形成中的核心作用；然后结合靶点发现、作用机制研究、毒理–药效评估及临床试验分层等典型应用场景，阐明DIP如何重塑AI制药管线与精准诊疗模式；最后围绕多中心泛化能力、模型可解释性与监管治理等关键问题进行讨论，为DIP在AI驱动医疗发展时代提供参考。

二、数智病理的技术基石与演进

（一）基础设施与数据生态

传统病理诊断仍受限于人工阅片的主观性与可变性。当前病理科工作量快速增长，诊断延迟与质量波动的风险也随之加剧。WSI的逐步普及，使组

组织切片进入高分辨率数字化阶段，并以“数字切片”形态为数字病理的数据生态奠定基础^[16-17]。医疗数据天然呈孤岛化分布：病理切片等图文资料管理依赖图像管理系统，临床信息分散在电子健康记录中；这种异构性既阻碍多模态训练集构建，也放大了部署阶段的系统摩擦^[18]。随着医学数字成像和通信（DICOM）Supplement 145 与 OME-NGFF 等标准推进，多中心病理图像的采集、存储与互操作性逐步统一与规范化^[19]。云计算与分布式存储进一步支撑超大规模全切片图像的管理、分析和训练，使跨机构共享与协作建模成为可能。由此可见，“标准+算力+平台”已成为数智病理工程化落地的基础底座。

为达成在大规模病理图像上的稳定应用，开放共享需率先跨越隐私与合规的障碍。联邦学习（FL）提供可行路径：各中心在本地训练，仅交换参数或梯度更新，在不暴露原始敏感数据的前提下协同构建全局模型；在工程上，相当于把“数据不出域”的合规约束转化为“模型可协同”的系统能力。该机制可显著降低泄漏风险，促进跨机构知识共享与协作建模^[20]。现有研究表明，FL 可通过多源知识聚合提升模型性能与适用范围，已被用于弱监督 WSI 分析的鲁棒性评估以及罕见病场景下的数据不足问题。FL 还能够缓解数据集偏移，并通过在更大、更多样化人群中的去中心化建模，增强 AI-SaMD 的公平性^[21]。

（二）现代病理的 AI 方法体系：驱动能力跃迁

1. 从卷积神经网络到 Transformer 的架构演化

卷积神经网络（CNN）在数智病理发展的早期阶段发挥了关键作用。早期计算病理研究表明，基于深度 CNN 的端到端学习框架能够直接从局部组织结构中自动提取判别性特征，并在诸如细胞有丝分裂检测等高难度任务中显著优于依赖手工特征与经典分类器的方法，从方法学层面验证了深度学习在病理图像中进行自动表征学习的可行性与优势^[22]。随着 AlexNet、VGG、ResNet 等架构的成熟，CNN 迅速成为医学图像分析的主导方法，在分类、检测、分割等任务中得到广泛应用^[23]。研究对象从局部图像块扩展至 WSI，病理分析面临切片尺度巨大、像素级标注成本高昂等现实约束。针对这一挑战，弱监督学习与多实例学习（MIL）逐渐成为计

算病理的重要技术路线。相关研究表明，基于 CNN 的弱监督 MIL 框架能够仅依赖切片级标签，在大规模临床级 WSI 数据上实现接近临床可用的癌症检测性能，从而显著推动病理 AI 向真实世界应用场景迈进^[24]。在此基础上，引入注意力机制与实例级约束的 MIL 方法进一步提升了弱监督病理模型的表达能力。通过在实例聚合过程中自动分配权重并聚焦高诊断价值区域，此类方法不仅提高了整张切片分类的稳定性，还能够生成与病理学认知一致的空间关注模式，使其在多类肿瘤亚型任务中取得较高的判别性能，并显著优于传统 CNN 与简单 MIL 聚合策略^[25]。然而，尽管该方法通过注意力聚合缓解了 CNN 对密集标注的依赖，使模型能够在弱监督情境下从关键区域中自动选择信息，但其仍将各图像块视为独立实例，无法显式建模跨区域的非线性关系，因而缺乏对组织学结构的全局上下文感知能力。随着对多尺度、跨区域依赖的表达需求不断增强，具备自注意力机制、能够捕捉长距离关联的 Transformer 由此成为进一步提升弱监督病理模型上下文理解能力的必然技术方向。例如，TransMIL 将 Transformer 引入弱监督 WSI 分类框架，通过相关注意力显式捕捉多实例之间的结构性关系，使模型能够在切片级别整合更具病理学意义的全局形态学模式，在三个计算病理任务上进行了大量实验，均优于当前主流方法，如 CAMELYON16 二分类任务曲线下面积（AUC）高达 93.09%；TCGA-NSCLC 亚型分类 AUC 为 96.03%；TCGA-RCC 亚型分类 AUC 为 98.82%^[26]。随着 TransMIL、HIPT 等模型展示了 Transformer 在弱监督 WSI 分析中捕捉长程依赖与跨区域结构关系的独特优势，Transformer 不再只是 MIL 聚合的替代方案，而逐渐成为推动计算病理走向全局语义理解的核心架构。Transformer 的自注意力机制使其能够以统一的 Token 表征方式同时处理组织学纹理、空间拓扑及跨尺度结构，因此天然适用于病理领域的关键任务^[27]。因此，Transformer 的引入不仅延续了从 CNN 到 MIL 的技术演进，也使计算病理的模型能力从局部纹理识别迈向了全局结构建模，为后续病理基础模型和多模态预训练奠定了方法学基础。这一演进的核心是把局部纹理证据组织成可迁移的全局表型表示，为后续可计算表型的稳定提取与跨队列复现奠定基础。Transformer 的核心贡献在于提供“统一特征单元表征+全局结构

建模”的通用能力底座，它将局部图像块证据汇聚为可解释、可迁移的全局表型表示，为后续自监督预训练扩展、基础模型构建以及跨模态对齐提供可复用的主干能力，从而支撑DIP工程系统中“表征-对齐-决策”的关键链条。

2. 自监督学习与生成式建模在稀缺标注数据中的突破

尽管Transformer提升了对全局组织结构的建模能力，但也对大量标注数据产生更强依赖，而病理标注稀缺且昂贵，使其在弱监督情境下面临训练瓶颈。一张WSI通常包含上百万级别的图像块，Transformer模型的自注意力机制在Token数量随分辨率线性增长的情况下，其计算复杂度与显存开销呈平方级上升，使得模型训练和推理往往依赖高端图像处理器或分布式算力环境，在多数医院或第三方检测机构中难以实现常态化部署^[28]。因此，摆脱标注限制的自监督学习（SSL）与生成式建模成为支撑病理Transformer的关键技术路径。SSL能够在不依赖人工注释的情况下，直接利用来自数十万到百万级切片的海量未标注图像进行预训练，从而学习跨组织、跨器官、跨癌种的通用形态表征。从使用MoCo预训练的SRCL/CTransPath，到结合对比学习与掩码建模的iBOT与Phikon，再到基于DINOv2预训练的UNI、Virchow、Virchow2系列，以及MAE与LongNet结合的Prov-GigaPath，均在数千万至数十亿Tile的规模上训练，覆盖数十种器官、组织与癌种类型^[29]。在多模态医学AI领域，模态缺失是一个普遍且严峻的挑战，其来源涵盖“数据孤岛”、系统不兼容、隐私限制以及回顾性研究的不完整性。很多研究直接排除含缺失模态的样本，会减少数据量、丧失信息和带来选择偏倚。生成式建模是自监督学习的重要补充路径，以变分自编码器（VAE）与生成对抗网络（GAN）为代表的生成式模型，通过对缺失模态或组织区域进行结构重建，让模型在数据不完整时学习稳定且有生物学一致性的潜在表征，从方法上为缓解模态缺失问题提供可行路径^[18]。在应用上，生成式建模用于多模态医学数据的联合表示学习，如MAIGGT研究采用基于mcVAE的深度生成式框架，构建共享潜在空间，增强跨模态对齐能力，提升联合建模与表达稳定性^[30]。在临床研究中，生成式建模与SSL结合拓展了多模态模型应用边界，相关研究构建多模态生

存预测基础模型，超越传统统计模型与常规深度学习方法；引入生成式模块使模型具备检验反事实假设等能力，将多模态医学AI推向机制探索与决策支持层面^[31]。生成式模型虽能在多癌种场景下实现较高质量的病理形态重构，但性能依赖训练数据分布，对罕见亚型重构误差增大，对未覆盖疾病类别重构明显失败；其生成结果可能依赖训练数据中的染色与批次偏倚，在来源站点预测任务中相当比例的模型判别信息由单一染色相关主成分主导，常规染色归一化处理后仍有颜色依赖性，在解释性分析中引入潜在混淆^[32]。

3. 病理基础模型与视觉语言模型的融合趋势

随着病理基础模型（PathFM）视觉表征能力的增强，其局限性主要表现为缺乏对临床语义的理解；而大语言模型（LLM）虽具备强大的语言对齐能力，却难以直接捕获组织学层面的微观信息。借鉴通用机器学习（ML）中对比式视觉-语言预训练模型（CLIP）、ALIGN等视觉-语言预训练（VLP）体系，基于大规模病理图文对构建的跨模态模型，已成为弥合视觉表征与诊断语义鸿沟的关键方向。从应用层面看，视觉-语言联合建模为诊疗闭环提供了可检索、可解释且可迁移的语义关联方式。以Prov-GigaPath为代表的研究，通过17万张WSI与真实世界病理报告的对齐预训练，实现了形态学模式与诊断语义在统一空间的映射。该模型在零样本设置下展现出显著优势：一方面，能够精准完成癌种亚型判别，在长尾亚型识别与跨中心辅助诊断中极具潜力；另一方面，可直接预测EGFR、TP53等关键分子突变，在低成本分子预筛查方面具有优势^[33]。此外，以基于图像描述对比学习的组织病理学模型为代表的研究基于CoCa框架，利用超过117万组病理图文对进行联合预训练，验证了高质量PathFM与VLP框架结合在跨模态理解上的发展潜力^[34]。在此基础上，视觉-语言模型进一步向具备交互与推理能力的多模态智能体方向演进。相关研究通过将病理视觉基础模型（如UNI）与LLM（如Llama2-13B）进行多模态投影与对齐，并结合大规模病理指令数据进行指令微调，使模型能够在病理场景中实现跨模态理解、问答与生成能力。该类模型在病理问答、显微形态识别及图像引导诊断等任务中表现出显著优势，在部分场景下已接近或达到通用多模态模型的性能水平，表明病理视觉-

语言模型正在从静态表征学习迈入面向临床应用的交互式智能支持阶段。视觉-语言模型使可计算表型从隐变量向量进一步走向可被语言描述与审阅的证据，有助于后续临床沟通与监管表达。

从工程实现的角度看，DIP 技术的演进并非单

纯追求模型性能提升，而是围绕诊疗闭环中不同决策节点的需求逐步展开：从病理表型识别（诊断输入）、到分子状态推断（治疗选择）、再到疗效预测与反馈（闭环更新）。不同模型范式在这一闭环中承担了差异化的功能角色（见表1）。

表1 DIP 中AI 模型的演化及对比：从CNN到Transformer

模型类别	代表模型	核心创新 / 机制	关键优势	主要局限性	在癌症诊断中的典型应用	参考文献
基础卷积神经网络	AlexNet	引入深度卷积层、残差连接、并行卷积等结构，有效提取图像的局部和层次化特征	奠定了深度学习在图像分析中的基础；结构相对简单，易于训练和微调；在分类、检测任务上显著优于传统方法	感受有限，难以建模长距离依赖；严重依赖密集标注数据；对图像的空间变换敏感；主要依赖局部 patch 标注、易产生噪声标签且跨中心泛化欠佳	组织亚型分类；有丝分裂检测；肿瘤检测与分割	[23] [22]
	VGG ResNet max-pooling CNN					
弱监督多实例学习框架	CLAM	采用基于注意力的多实例学习，仅使用切片级标签进行训练，并可生成可解释的热图	极大地降低对像素级标注的依赖；具有良好的可解释性；在多种癌症亚型分类中达到高精度	将图像块视为独立实例，忽略它们之间的空间上下文关系	乳腺癌、肺癌等癌症亚型分类；预后预测	[25]
基于图的模型	GCN	基于归一化邻接矩阵的消息传递，聚合邻居节点特征	结构简单，易于训练；能捕捉局部拓扑结构	对图结构依赖强，无法动态调整边权	癌症分级、细胞分类	[35]
	GraphSAGE	采样邻居节点进行特征聚合，支持大规模图	可扩展性强，适用于大规模 WSI 图	采样策略可能丢失重要邻居信息	生存预测、肿瘤微环境分析	[36]
	CelloType	将细胞或组织区域建模为图中的节点，利用图神经网络（GNN）学习细胞间的空间关系和相互作用	显式建模组织微环境的空间结构和细胞生态；能捕获 CNN 难以学习的复杂拓扑关系	图构建过程复杂计算量大；对节点（如细胞）的标注质量依赖性强	肿瘤微环境分析；细胞相互作用研究；空间异质性质量化	[37]
	GIN	基于图同构测试的消息传递，表达能力更强	能区分不同拓扑结构的图，适用于复杂组织	计算复杂度高，需要精心设计参数	细胞分类、组织结构建模	[38]
	Heterogeneous GNNs	支持多种节点和边类型，建模复杂组织异质性	更贴合真实病理组织结构，表达力强	需要多类型标注，训练复杂	细胞-组织交互建模、多类型癌症分析	[39]
Transformer 与注意力机制	TransMIL	将 Transformer 架构引入全切片图像分析，利用自注意力机制显式建模不同图像块之间的长距离依赖关系	能够整合全切片范围的上下文信息，实现真正的全局语义理解；在多项任务上性能超越基于 CNN 的 MIL 方法	计算和内存开销随序列长度（图像块数量）平方级增长；对大规模训练数据的需求更高	精准的癌症分类与分级；生存预后预测；生物标志物预测	[26]

三、从组织形态到可计算表型：病理证据的工程化转译

（一）AI 赋能诊断与分级

在自动化病灶检测与病理分级中，AUC 用于衡量整体判别能力。模型可解释性常依赖注意力热图与病理特征的一致性，如 PROGPATh 的高注意力区域对应低分化坏死或高核浆比等不良预后结构，确保决策符合病理学因果逻辑。Kaplan-Meier 曲线用于验证模型能否生成显著的风险分层，从而体现多模态整合在临床预后预测中的有效性^[40-41]。此外，可解释性评估包括删除 / 插入曲线与充分性 / 必要性测试，以量化解释对模型推理的忠实度；稳定性分析用于检验解释结果在数据扰动下的抗干扰能力。

在复杂病理场景中，MTL 正成为构建统一分析框架的核心范式，其目标是在单一端到端体系内同步处理从细胞、组织到分子与临床层面的多尺度任务，从而实现表征空间的一致性、任务间的信息共享及对复杂病理生物学过程的整体建模。复杂病理中的 MTL 依托三层统一框架：数据层通过多模态、多粒度对齐构建统一组织坐标系；模型层以共享主干（CNN/ViT/PathFM）和多任务线联合学习，并以一致性约束、互信息正则化与动态权重平衡协调跨任务关系；解释层利用注意力热图与因果一致性分析确保生物学可解释性并支持临床反馈优化。如 CelloType 明确抛弃“先分割、再分类”的两阶段流程，采用端到端 MTL，在统一网络中同时完成目标检测、实例分割和细胞类型分类。模型以 SwinTransformer 做多尺度特征提取，结合 DINO 进行目标检测与初步分类，MaskDINO 做实例掩膜预测，形成“特征提取-检测-分割-分类”一体化处理流程，适配多种高维、多通道的空间组学与组织图像。其在多模态组织与空间组学图像中均显著优于各单任务模型的叠加方案，并能同时处理细胞级与组织级结构，实现高精度、可扩展的自动注释^[37]。

（二）空间生物学与肿瘤微环境图谱构建

传统病理分析及早期深度学习方法主要依赖局部图像块特征或切片级统计聚合。然而，大量生物学证据表明，免疫反应、肿瘤演化及治疗敏感性本质上是由空间组织结构所调控的动态过程，仅依赖

局部或全局平均表征难以充分刻画其内在机制。因此，显式建模组织空间结构逐渐成为计算病理向机制理解与治疗预测演进的关键方法学需求。GNN 为该问题提供了天然的建模框架，其通过将细胞、组织区域或图像块表征为节点，并借助空间邻域关系对组织拓扑结构进行刻画，进而学习对空间关系的结构化表征。在细胞尺度上，基于 cell graph 的 GNN 可学习细胞类型间互作模式，可用于探索免疫排斥、基质重塑等肿瘤微环境（TME）关键结构特征^[42]。在此基础上，GNN 逐渐发展为多模态空间数据整合的重要载体。通过对苏木精-伊红染色（H&E）、免疫组织化学（IHC）及空间转录组等数据进行空间对齐与联合建模，相关方法能够在统一框架下同时表征细胞形态、分子状态与微环境信息，从而为解析 TME 的功能分区与空间异质性提供系统性视角^[43-44]。代表性研究进一步验证了基于 GNN 的细胞图谱在预后建模中的潜在价值。例如，CGSignature 通过多重免疫组织化学（mIHC）数据构建细胞图，并在约 20 μm 的空间邻域内定义加权边关系，结合 GIN 与 TopKPooling 学习细胞亚群及其空间组织模式。相关结果显示，该类空间图模型在胃癌生存风险分层中显著优于传统 TNM 分期体系，实证表明显式建模 TME 空间结构有助于捕捉与预后密切相关的组织学信息^[45]。

研究指出，在预测进展、生存及治疗反应时，空间信息的整合优于仅使用细胞类型频率。Meta 分析显示，多重免疫组织化学和免疫荧光在预测 PD-1/PD-L1 治疗反应方面的诊断准确性高于 PD-L1 IHC、TMB 或 bulkRNA 表达^[46]。进一步的特征重要性分析表明，从多重成像数据中提取的细胞邻域结构、免疫细胞富集区、细胞间距离及形态等空间特征构成了预测疾病进展的核心信息，其中多数关键变量均来源于空间维度^[47]。在具体肿瘤亚型中，空间建模进一步揭示了传统生物标志物难以捕捉的治疗响应机制。例如，在三阴性乳腺癌（TNBC）中，即便在 PD-L1 阴性患者群体内，仍可观察到帕博利珠单抗的临床获益，提示单一分子标志物不足以全面预测免疫治疗反应。进一步的空间分析发现，TNBC 中存在由特定免疫细胞组合构成的空间限定区域，对这些区域进行纵向编码可区分不同治疗反应亚群，并结合单细胞转录组数据揭示其免疫演化轨迹，从而将空间组织结构与治疗敏

感性直接关联起来^[48]。

（三）跨模态对齐与虚拟染色技术

随着多模态数智病理的发展，虚拟染色逐步从早期基于 CNN 的直接映射演进为更强大的跨模态生成框架。初代 CycleGAN、PathGAN 等方法主要解决无配对数据下的 H&E→IHC 转换，但在结构保持与语义一致性上仍受限^[49]。随后，引入注意力机制与病理先验的模型提升了分子特征的重建能力，而近期的扩散模型（如 PathLDM）以及引入病理语义约束的生成方法（如 PSPStain）进一步加强了空间结构与蛋白表达水平的保真性，使虚拟染色在无需真实多模态染色的情况下即可重建高质量 IHC 或 multiplex 图像。近年来，虚拟染色技术在跨模态生成框架的推动下实现了快速演化，逐步从早期基于 CycleGAN/Pix2Pix 的像素级风格迁移，迈向能够保持病理语义一致性的生成体系。在二维场景中，PSPStain 通过引入蛋白表达量驱动的 FocalOD 约束及跨图像原型一致性策略，使 H&E→IHC 的生成过程能够保持分子层面的表达保真，采用 IOD、mIOD 与蛋白表达 Pearson 相关等病理相关指标评估虚拟 IHC 和真实 IHC 之间的一致性，并在两套 HER2 数据集上与真实分级高度相关，展示了虚拟染色在替代部分 IHC 实验流程方面的潜在临床应用价值^[50]；而 Virtual Multiplexer 提出“细胞-邻域-全图”三层一致性约束，在无配对条件下从单张 H&E 生成多标记 multiplex IHC；基于虚拟多模态数据的早期融合模型在 EMPaCT 队列生存预测 F1 达 82.9%，在外部队列 Gleason 分级中领先，体现临床可用性^[49]。最新的 3DvirtualHE 将虚拟染色拓展到三维，通过 Holotomography 获取厚组织三维折射率分布，使用条件 GAN 实现 10~50 μm 组织三维 H&E 重建。该方法与真实 H&E 的结构相似性指数平均约为 0.78；在核级分析中，虚拟与真实 H&E 核分割 Jaccard 指数约为 0.5，核数量与面积无显著差异。此外，该方法首次支持腺体腔隙与细胞核三维体积定量分析，在跨机构、跨器官数据中验证了稳定性与可重复性，显示虚拟染色在三维微解剖结构表征中的优势^[51]。整体而言，虚拟染色技术从“风格转换”向“多模态语义保持”再到“三维组织重建”逐步演化，成为连接传统 H&E 染色、IHC、多重成像与未来三维病理的关键数字化路径。

（四）病理-组学融合：打通基因型-表型桥梁

随着 DIP 与多组学测序技术的普及，如何在组织形态学表征与分子表型之间建立稳定、可计算的映射关系，已成为精准医学的重要研究方向。早期阶段的病理-组学融合研究主要以具体任务为导向，通常将病理图像、放射影像、基因突变谱、转录组及临床变量作为相对独立的输入模态，通过特征拼接或张量级融合提升风险分层与预后预测能力。相关研究表明，在真实临床数据中引入“缺失模态”样本并与完整模态协同建模，可显著增强模型在异质数据环境下的鲁棒性与适用性。在一项放射影像、病理、基因组与人口统计信息的多中心胶质瘤队列研究中，同时利用完整模态与缺失模态样本进行训练时，多模态缺失数据学习方法（MMD）将生存预测的一致性指数（C-index）从仅使用完整模态训练时的 0.762 4 提升至 0.805 3^[52]；同时，大规模多模态融合框架已在泛癌队列中验证了其跨癌种预后预测能力，并揭示了组织形态特征与关键分子通路活动之间的可解释关联^[53]。

在上述研究基础上，方法学重心逐步由“多模态特征融合”转向“跨模态对齐驱动的特征学习”。新一代模型不再将组学数据视为附加输入，而是直接利用分子信号对病理表示空间进行约束与引导，使潜在嵌入能够显式编码分子状态，从而在统一表示空间中实现基因型与表型的对齐。在完全未参与训练的外部队列中，TANGLE 在乳腺癌亚型分类任务将宏平均曲线下面积提升至 84.8%，相较于基于注意力机制的多实例学习提升约 11%，在肺癌亚型分类中宏平均曲线下面积达到 91.5%，并在大鼠肝脏毒理数据中实现 5.9% 的绝对性能增益。这一范式显著提升了模型在少样本条件下的判别能力，并改善了跨队列、跨中心场景中的泛化性能^[54]。此外，基于空间转录组的 OmiCLIP 构建了数百万级 H&E 图像块-Visiumspot 对，使用类似 CLIP 的跨模态对齐策略，将组织形态、空间位置与基因表达统一到单一表示空间。基于该基础模型，Loki 平台实现了组织切片之间的空间对齐、利用 bulk RNA 或标记基因的组织区域注释、结合同一嵌入向量空间的 scRNA-seq 进行细胞类型去卷积，以及从 H&E 预测空间基因表达等多项功能，系统展示了跨模态表征在精准分型、免疫微环境解析及机制推断中的潜力^[55]。

总体来看，病理-组学融合正从任务特异的多模态分类模型，演进为以跨模态对齐为核心的基础模型，通过在潜在空间中桥接组织学表型与分子谱系，为癌症精准分型、免疫特征推断及个体化预后预测提供了新的计算框架（见图1）。

四、AI 驱动治疗创新中的数智病理：工程价值落地

（一）靶点发现与药物机制

组织病理图像是表型驱动靶点挖掘（Phenotypic Screening 2.0）的核心信息源，AI的引入正在重塑病理图像表型与分子机制之间的映射关系。相比依赖主观观察的传统表型筛选，病理AI已能从多尺度组织结构中提炼可量化、可重复的机制线索，为靶点探索提供新的证据维度。以TME为例，可计算表型主要体现为可量化的TME空间结构、细胞互动模式及其与通路活性/驱动突变的可检验关联，用于把“形态线索”转译为“机制假设”。空间异质性、免疫浸润微环境与间质重塑等表型通过模型系统化，并与免疫调控、增殖信号与代谢状态等关键通路形成可追溯关联，从而驱动“靶点优先级排序”由经验判断走向数据证据^[56]。由此可见，病理图像表型正在成为连接靶点发现与机制验证的关键支撑。

多尺度空间建模研究表明，基于组织拓扑结构的病理图像分析已具备从组织空间模式推断关键分

子事件（如驱动基因突变或蛋白表达状态）的能力。通过显式建模切片内及切片间的空间关系，此类方法使模型能够学习“组织结构-分子事件”之间的统计关联，从而使常规病理图像在一定程度上承担分子机制的替代解读功能。其核心价值在于，无需额外组学检测即可从常规H&E切片中推断关键信号通路活动，为大规模、低成本的早期靶点筛查提供了可拓展路径^[57]。同时，已有针对单一分子标志物的多中心回顾性研究给出了更可落地的证据，以胃癌HER2为例，研究者基于H&E全切片（WSI）构建深度学习模型，通过对肿瘤区域进行像素级识别并统计HER2高表达区域比例，实现了对HER2状态的半定量估计；该模型在内部测试集与外部多中心测试集分别取得0.904 3与0.892 2的准确率。上述结果表明，细胞排列模式、核形态异质性、腺体结构等深层形态学表征不仅与分子表达存在稳定映射关系，而且可直接对接临床判读流程的量化指标，从而为后续患者筛选与治疗决策支持提供了可验证的工程化路径^[58]。

在病理表型向药物机制延伸的路径上，AI模型提供的核心能力是将“表型变化”视为靶点活性的功能解读^[59]。例如，免疫排除型TME、纤维化增强、核分裂频率升高等均可能指向特定通路异常；将这些图像推断与CRISPR/RNAi基因依赖性数据库或药物敏感性图谱结合，可快速筛选出可能驱动疾病进展或影响药物反应的关键节点^[30]。这种“图像-机制-依赖性”的联合分析，增加了靶点发现

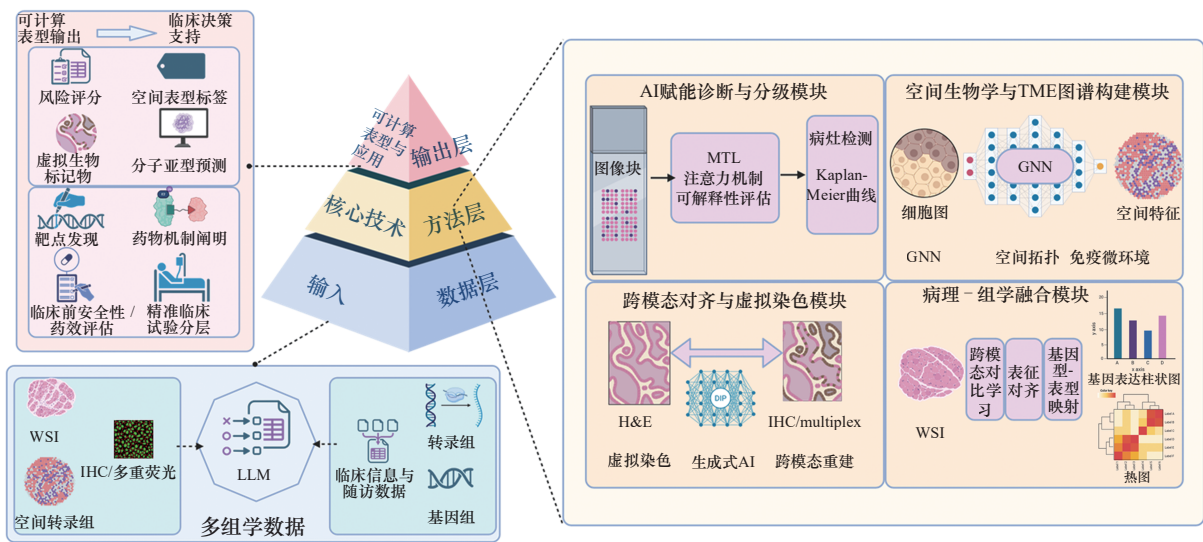


图1 病理证据的工程化转译：从多模态数据到可计算表型的AI分析框架

的可解释性。

然而,靶点能否进入药物研发管线,还必须经过可药性评估。现代ML已能够预测蛋白靶点特征、结构可塑性与化学可操作性,并可通过多模态数据集成,将靶点与可能的药效模式、耐药机制和安全窗口联系起来。将病理表型推断得到的候选靶点与结构可药性模型结合,形成一个从影像表型→分子机制→结构可药性的跨层级评价框架,使靶点筛选更加系统化、定量化和可解释^[59]。对于工程转化价值而言,该路径可减少早期无效靶点与重复实验投入,降低研发成本、缩短靶点确认与机制验证周期,并提升“靶点优先级排序-可药性评估”决策的准确性。

(二) 临床前安全性与药效动力学评估

临床前安全性与药效动力学评估正在由“单指标毒理实验”转向“图像表型驱动的数字化体系”。多组学毒理学表明,化合物毒性常同时牵涉基因表达重塑、代谢通路扰动与组织结构损伤;DrugMatrix、OpenTG-GATEs与LINCS等数据库为跨层级毒性机制提供参照,使图像表型得以与不良结局路径(AOP)建立映射关系^[8]。过去十年,高内涵筛选(HCS)形成高度标准化、可扩展的形态学表型体系,可从单细胞提取上千项形态结构与纹理特征,并稳定预测多类安全性评价指标。细胞染色技术进一步强化了体外-体内毒性外推的可靠性,并融入新一代计算毒理学框架,从而推动数字毒理学向可重复、可规模化的工程化基础平台演进^[60]。

在具体药物筛选中,基于HCS的图像表型已展示出从细胞到组织层级的一体化毒性评估能力。例如,经三级高内涵筛选,该研究从805种天然化合物中筛得灵芝酸A,并在细胞和动物模型中验证其抗衰老作用。这种实验级技术路线证明了DIP/HCS在早期安全性评价中的应用潜力^[61]。此外,传统ML与深度模型已被系统应用于十大类药物毒性,包括肝毒性、肾毒性、线粒体毒性等,能够显著提高对多器官毒性、细胞健康、代谢扰动等的预测准确度,并借助SHAP或注意力机制提升可解释性。图像表型作为高维输入模态,已成为多模态毒性预测模型的重要组成部分^[9]。这些技术共同构成了临床前“毒性-药效一体化”评估体系的基础。早期

ML驱动的药物发现框架强调,化合物的可药性评估需同时考虑毒性风险与药效作用,而以DIP为核心的“HCS+多组学+AI”联合系统,正提供一种能够同时捕捉毒性扰动与药效响应的统一表型空间^[59]。这种“多尺度数字毒理学”框架允许在数千化合物层面进行快速毒性剔除、剂量效应曲线拟合、MoA推断与安全窗口评估,大幅提高临床前筛选效率。DIP能通过更早、更高通量地识别毒性风险与药效响应信号,显著降低失败率与实验成本,压缩临床前决策周期,并提升剂量选择与安全窗口判断的准确性。

(三) 预测性病理：赋能临床试验与精准医疗

预测性病理是数智病理作为“转化医学工程系统”最直接,也是最具临床牵引力的输出形态,其本质是在常规病理切片层面构建可替代或补充分子检测的功能表型接口,用于治疗反应预测、患者分层与临床试验设计。在精准医学时代,传统用于免疫治疗与靶向治疗分层的分子标志物,如PD-L1、TMB和特定通路的RNA signature,在实际临床中面临检测成本高、组织量受限以及显著空间异质性问题,使得基于H&E构建的预测性DIP模型成为关键发展方向。因此,基于常规H&E预测性的可计算表型DIP模型,正成为降低门槛、提升分层效率的关键路径。近期多项研究展示了DIP在治疗反应预测、分子替代标志物构建以及临床试验分层中的重要潜力。现有研究主要从两条互补路径探索预测性DIP的临床价值。一类工作通过多模态整合,将病理形态特征与影像、分子及临床信息协同建模,验证病理信息在治疗反应预测中的关键价值^[40];另一类研究则进一步提出“分子替代标志物”范式,即直接从H&E切片中重建具有明确生物学意义的分子评分或功能表型,用于预测特定治疗策略的疗效。相关结果表明,基于形态学重建的分子表型在部分场景下可达到接近组学检测的预测性能,甚至优于传统免疫组化指标,从而凸显了常规H&E在替代分子检测方面的潜力^[62]。

从时间维度看,基于大规模临床数据的预测模型表明,预测医学具备向长期风险管理扩展的可行性。尽管此类方法未必直接依赖病理数据的输入,但为组织学证据纳入时间序列预测体系提供了重要启示,预测性DIP模型有望成为此类系统的重要信

息源^[63]。与此同时，基于 H&E 图像与临床数据的联合建模已在部分场景中实现对关键临床结局的术前预测，为干预策略选择与试验入组决策提供支持，展示了病理驱动的高风险患者前置识别能力^[64]。在免疫治疗预测场景中，预测性 DIP 进一步拓展至对 TME 的系统建模。例如，HistoTME 在 652 例非小细胞肺癌（NSCLC）外部临床队列中，对接受一线 ICI 治疗患者的疗效预测达到受试者工作特征曲线下面积（AUROC）为 0.75；并在接受一线 ICI 治疗的患者中实现显著的生存分层（OS: HR=0.53, 95% CI 为 0.36~0.78），且在 PD-L1 低表达（1~49%）和阴性人群中仍保持预测优势。相比单一分子或细胞计数指标，融合 TME 交互特征的模型在免疫治疗反应预测中表现出更优的判读性能^[65]。总体而言，此类预测性病理模型正逐步将“诊断病理-分子免疫表型-治疗反应-临床试验分层”整合为一条可计算、可验证的证据链，在降低检测成本的同时，实现更精准的患者分层与入组决策，减少无效治疗与试验资源浪费，并提升治疗方案选择的整体决策质量。该类方法使 DIP 从静态诊断延伸至对分子状态与治疗相关风险的推断，对应诊疗闭环中由诊断走向治疗选择的关键过渡节点。在工程实现层面，预测性病理并非孤立模型，而是嵌入 Dx-Tx-Rx 闭环中的关键节点：其上游依赖病理基础模型与跨模态对齐所形成的稳定表型表征，其下游直接服务于试验入组、治疗策略选择及真实世界疗效反馈。通过持续接收临床结局与安全性信息，预测性病理模型得以在真实世界证据驱动下不断校准，实现从“静态预测工具”向“可演化决策模块”转变（见表 2）。

五、未来范式：迈向一体化 Dx-Tx-Rx 生态

（一）诊疗闭环学习：驱动系统自我演进

构建 Dx-Tx-Rx 闭环学习，是 DIP 由静态诊断走向动态治疗驱动的核心路径^[66]。更关键的是，闭环学习不是一次性规则，也不是单轮训练的技巧，而是一套持续校准、动态优化、自我演进的系统工程：以真实世界疗效与安全性反馈为牵引，不断更新表型表征、分层策略与决策边界。此外，闭环学习的更新对象包括预测模型参数，还包括可计算表型的定义与漂移控制，也就是用真实世界疗效反馈

持续校准表型表征、分层标准与证据可信度。多模态诊断数据在真实疗效反馈下不断校准模型，是闭环的基础。相关研究表明，融合影像、病理与分子特征的多模态模型，能够在真实治疗反应反馈的驱动下持续提升预测性能，并在治疗早期实现对潜在获益人群的有效区分。这一结果提示，基线多模态信息并非静态输入，而是可在疗效反馈的持续作用下实现动态校准与表征更新^[60]。在此基础上，引入持续学习架构进一步强化了闭环运行的内在机制。通过在大规模真实世界数据上进行自监督预训练，并结合临床结局信息进行渐进式更新，模型能够随着新的治疗结果不断调整风险表征。同时，借助特征扰动与生成式机制，模型可在潜在表征空间中模拟不同分子状态下的治疗响应，形成早期“数字孪生”式的虚拟患者轨迹，从而为闭环系统提供补充性的虚拟反馈信号^[31]。与此同时，现实临床环境中的多模态系统在外验证与前瞻性测试中已显示出稳定的预测性能，其模型关注区域、细胞组成推断结果与分子检测所揭示的免疫激活状态具有高度一致性，形成了从影像与病理特征到真实生物学反应的闭环验证证据^[67]。这标志着 DIP 正在从“工具集合”走向可运行、可反馈、可治理的智慧中枢能力，为未来医疗体系的连续决策提供关键引擎（见图 2）。

（二）挑战与治理展望

1. 多中心泛化与多模态推理的稳定性与可解释性挑战

DIP 的规模化落地面临的首要挑战是数据与模型固有约束。以 WSI 为例，其跨中心异质性显著（染色、扫描设备、切片厚度与尺度等），使模型泛化与稳定性成为必须跨越的工程关口^[68]。在多中心部署场景下，DIP 模型的泛化能力不仅取决于算法层面的域适应与鲁棒性设计，更受到上游数据生成过程稳定性的影响。WSI 在不同中心之间往往存在显著异质性，其原因主要包括制片流程、染色方案、扫描仪型号及成像参数等物理层因素，这些差异在工程实践中构成病理图像系统落地的首要关口。尽管近年来通过域适应、自监督学习等方法在一定程度上缓解了跨中心分布偏移问题，但仅依赖模型层面的技术手段，难以从根本上消除由采集流程不一致带来的系统性偏差。因此，在工程实现

表2 DIP在药物研发（靶点发现、临床前评估、临床试验）不同阶段的具体应用对比

药物研发阶段	DIP应用目标	核心能力	模型代表	关键成果	参考文献
靶点发现	从病理图像表型挖掘分子机制，筛选可药性靶点，建立“影像-机制-依赖性”关联	① 多尺度病理表型量化（空间异质性、免疫浸润等） ② 分子事件（突变、蛋白表达、通路活性）推断 ③ 与基因依赖性 / 药物敏感性数据联合分析 ④ 结构可药性预测	① GNN WSI 多尺度建模框架 ② HER2Net ③ 结构可药性机器学习模型	① 实现H&E切片推断KRAS/TP53突变、HER2表达等分子特征 ② 建立影像表型与免疫调控、增殖信号等机制的映射 ③ 形成“影像表型→分子机制→结构可药性”跨层级评价框架	[30, 56-59]
临床前评估	构建影像表型驱动的数字化毒理与药效评估体系，实现毒性-药效一体化筛选	① 高维形态学表型提取（细胞结构、纹理特征） ② 多指标毒性预测（细胞死亡、线粒体毒性等） ③ 体外-体内毒性外推 ④ 数字药效轨迹追踪	① HCS ② Cell Painting ③ 传统ML（RF、XGB）与深度模型（GNN、Transformer） ④ 三级HCS流程	① 辅助预测DILI、心脏毒性等十大类药物毒性 ② 从800多种化合物中筛选灵芝酸A并验证抗衰老作用 ③ 纳入美国环境保护署下一代计算毒理框架	[8-9, 60-61]
临床试验	构建预测性病理模型，辅助治疗反应预测、分子替代标志物开发与临床试验分层	① 多模态数据整合（病理+影像+基因组+临床特征） ② 分子替代标志物重建 ③ 治疗疗效与长期风险预测 ④ 患者分层与入组筛选	① DyAM多模态模型 ② Delphi 框架 ③ METACANS ④ HistoTME ⑤ RNA Angioscore重建模型	① 提升PD-（L）1免疫治疗疗效预测性能 ② 实现抗血管生成治疗疗效预测（性能接近RNA 测序） ③ 预测乳腺癌腋窝淋巴结转移（AUC为0.68~0.80） ④ 区分NSCLC 免疫亚型（HR≈0.5），ICI反应预测 AUROC 达 0.75	[30, 40, 62-65]

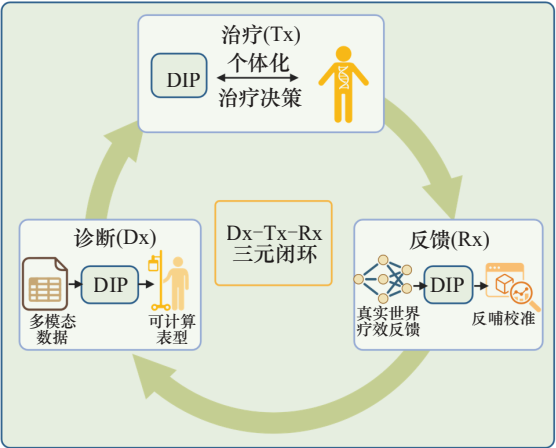


图2 DIP驱动的Dx-Tx-Rx闭环生态系统

中，有必要将物理层面的质量控制（QC）与算法设计协同考虑，通过对切片质量、染色一致性和成像稳定性的规范化管理，为模型泛化提供可靠的数据基础。从系统工程视角看，稳定可控的数据生成链条是实现DIP多中心应用和规模化部署的前提条件，这也进一步凸显了将DIP视为“工程系统”而非“单一算法”的必要性。

此外，多模态模型普遍依赖完整输入，但真实临床中模态缺失频繁，外部验证仍然不足，难以满足高风险医疗软件所要求的稳健性^[18]。深度模型跨模态交互机制仍缺乏可解释性，难以满足欧盟《人工智能法案》对透明度、可验证性及人类监督的要

求。进一步地，在DIP场景下，可解释性问题不仅体现为单一模态模型的“黑箱性”，更集中表现为跨模态推理链条的不可追溯性。多模态模型在整合病理图像、临床文本与分子数据时，往往难以清晰呈现各模态在最终决策中的相对贡献及其相互作用机制，从而导致决策依据在跨模态融合过程中出现断裂或模糊化。证据链不透明等问题使模型输出难以被临床医生复核，也难以满足高风险医疗AI在监管层面所要求的可验证性与责任可溯性^[69]。

2. DIP的监管证据体系与模型生命周期治理

监管端的证据要求尚未被数智病理AI满足。医疗器械软件（SaMD）指引强调基于功能和失效模式进行软件风险分类，并要求真实世界条件的数据可控性与临床效益验证。国家药品监督管理局的深度学习辅助决策审评要点则进一步明确：应量化假阴性/假阳性风险、涵盖多中心多设备数据、确保训练-验证-测试隔离，并对算法更新实施再评价机制。面向我国临床实践与产业生态，建立符合中国国情的数智病理AI审评标准体系与高质量基准数据库/真实世界数据资源库，是当前最关键的短板之一；同时也将成为推动行业规范化验证、降低重复投入并加速规模化落地的战略机遇。监管现实显示这一领域尚处于早期，美国食品药品监督管理局已批准的数百项AI器械主要集中于放射学，而迄今尚无深度学习数智病理SaMD获批上市，反映出数智病理在数据标准化、风险可控性与可解释性方面仍需跨越关键门槛。此外，DIP在实际应用中往往是逐步嵌入Dx-Tx-Rx的诊疗闭环，这对现有以静态模型为假设的审评范式提出了新的挑战。在闭环场景下，模型可能基于新增病例或随访结局进行更新与优化，若缺乏明确的更新触发条件、风险评估指标及再评价流程，模型性能漂移与隐性偏差将难以及时识别，进而放大临床风险。这也意味着，数智病理AI的监管证据不仅应覆盖初始性能验证，还需延伸至模型更新与真实世界应用全过程^[3]。

具体而言，数智病理AI审评标准体系可在现有医疗器械软件监管框架的基础上，围绕“数据-算法-临床-生命周期”四个层面进行细化。在数据层面，结合DIP多中心、多设备应用特征，明确WSI数据的采集、标注与质量控制要求，重点约束染色差异、扫描参数等常见问题；在算法层面，进

一步落实以假阴性风险为核心的性能评价原则，强化跨中心泛化能力、不确定性评估以及跨模态推理过程的可解释性；在临床应用层面，依托真实世界数据开展分阶段验证，明确辅助诊断的适应症、使用边界及人机协同要求；在生命周期管理层面，参照软件作为医疗器械的动态监管理念，对算法更新、模型漂移及性能衰减实施持续监测与再评价。此外，高质量基准数据库与真实世界数据资源库应配套建设。基准数据库侧重于审评与准入环节，可由国家或区域级平台牵头，联合多中心病理专科医院，构建覆盖主要病种、不同设备与制片流程的标准化WSI数据集，用于模型外部验证与性能对比；真实世界数据资源库则面向临床实际应用，持续汇集模型运行过程中的诊断结果、医生干预及随访结局信息，作为上市后监管与风险监测的重要证据基础。该路径与《真实世界数据用于医疗器械临床评价技术指导原则（试行）》中关于数据代表性、可追溯性与质量控制的要求相衔接，有助于在我国监管语境下形成可复用、可持续的数智病理AI审评支撑体系^[3]。

数据隐私风险则是DIP规模化落地必须正面回应的第三类关键门槛。与传统信息系统不同，医疗大模型在训练与推理阶段都会持续处理高敏感度的多模态数据，如电子健康档案、医学影像、基因组信息等，隐私风险贯穿数据全生命周期：在数据采集、存储与共享环节，若脱敏强度不足或权限控制失效，容易发生明文暴露与越权访问；而在模型侧，模型在训练过程中可能无意中保留患者数据的关键特征，这使得一些更隐蔽的隐私攻击成为可能，如成员推理攻击可以推断特定患者数据是否被用于训练，模型反演攻击甚至可能借助模型输出重构输入特征，导致病史、遗传倾向等敏感信息外泄。更重要的是，DIP往往嵌入真实临床的连续工作流并伴随模型迭代更新，数据流转链条更长、调用频次更高，使隐私风险从单点事件演化为可跨环节扩散的系统性风险。因此，在推动DIP落地时，需要将隐私计算、全流程审计与可追溯机制纳入基础能力建设，以满足高风险医疗AI对合规性、可审计性与责任可追溯的要求^[3,69]。

3. 生成式病理数据的证据属性与法律责任界定

随着生成式AI与虚拟染色技术在数智病理中的应用，部分病理图像与表征不再完全来源于物理

切片的直接扫描,而是由模型基于既有数据生成或重构。这类“生成数据”一旦进入临床诊断、分型判断或治疗决策环节,便对传统以原始医学图像为核心的证据体系与责任认定逻辑提出了新的挑战。相关研究指出,生成式AI的引入会改变传统决策结构中清晰、线性的责任配置模式,使责任主体呈现出由开发者、使用者与算法系统共同构成的网络化特征,单一主体难以独立承担全部决策后果。在司法审判领域,已有学者注意到生成式AI可能侵蚀专业人员的主体地位,并通过“算法黑箱”“责任让渡”等机制影响裁判公信力,进而引发责任界定与风险规制难题^[70]。在DIP工程化场景中,若不区分地将生成式病理数据等同于原始病理证据,可能在客观上弱化病理医师在临床决策中的主体责任,并在发生误诊或治疗偏差时造成责任归属不清。从工程与治理角度看,生成数据的风险并非来源于其“生成性”本身,而在于其在决策链条中的角色定位与使用边界是否清晰。因此,有必要借鉴生成式AI在司法审判与公共决策领域的治理经验,通过制度与技术协同的方式重建生成数据的可问责性。一方面,应明确生成式病理数据的辅助性证据属性,要求其必须与原始切片、多模态检测结果及人工专业判断形成交叉验证关系,而不得单独作为最终临床决策依据;另一方面,应在系统层面对生成过程进行完整记录,包括模型版本、训练范围、推理参数与生成条件,以增强生成数据的可追溯性和可审计性^[71]。正如生成式AI在审判活动中被界定为辅助工具而非裁判主体,其法律责任最终仍由审判人员承担,在DIP工程化应用中,同样需要通过明确生成数据的证据地位和使用层级,确立病理医师对临床判断的最终审核职责,并依据适用法律、产品缺陷及各方过错,界定医疗机构、开发者和生产者等主体的相应责任。通过将责任要求嵌入系统设计与应用流程之中,可在发挥虚拟染色与生成式模型效率优势的同时,有效降低其在临床应用中的法律与伦理风险。

六、结语

本文系统阐述了DIP从数字化表达向工程化范式转型的演进逻辑,并重点探讨了其驱动诊疗闭环创新的实现路径。DIP依托WSI标准化、病理基础模型及跨模态对齐等核心技术,能够将复杂的组织

学表型转译为可计算表型,在靶点发现、药效评估及临床分层等环节释放显著的转化价值。这一范式的变革不仅提升了病理诊断的客观性,更通过构建Dx-Tx-Rx的闭环体系,有望推动病理证据向治疗决策支持转化,为我国生物医药产业的源头创新与精准医疗体系建设提供了关键的工程化支撑。

未来,DIP的持续演进有赖于科学研究、工程技术与治理机制的深度融合。后续应系统推进数据、模型与场景间的协同优化:一方面,强化数据标准与质量控制,提升模型在多中心、跨场景条件下的稳定性与迁移能力;另一方面,应深耕多模态决策的可解释性,构建支持审计与复核的推理框架,确保模型输出能够精准服务于临床与研发决策。同时,针对生成式模型与虚拟染色等新技术,需在工程设计中明确其应用边界与责任划分,推动闭环学习下的模型动态校准与持续迭代。作为转化医学工程的重要枢纽,DIP的规范化推广将深度契合国家战略需求,为精准医疗体系建设与生物医药产业的高质量发展提供长期支撑。

利益冲突声明

本文作者在此声明不存在任何利益冲突或财务冲突。

Received date: December 20, 2025; **Revised date:** February 11, 2026

Corresponding author: Wang Junpu is an associate professor from Xiangya School of Basic Medicine/Xiangya Hospital, Central South University. His major research fields include pathology and digital-intelligent pathology. E-mail: wang-jp2013@csu.edu.cn

Funding project: FuRong Laboratory Project (2024PT5111)

参考文献

- [1] 平铁芳,闫红,卞修武.人工智能病理在肿瘤精准医疗时代的应用与挑战[J]. 生命科学,2022,34(8):929-940.
Ping Y F, Yan H, Bian X W. Artificial intelligence pathology in the age of oncology precision medicine: Applications and challenges[J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2022, 34 (8) : 929-940.
- [2] 彭先稳,班宁溥,繆霖,等.人工智能在血液病理诊断中的应用进展[J]. 临床与实验病理学杂志,2025,41(8):1057-1061.
Peng X W, Ban N P, Xian M, et al. Progress of artificial intelligence application in hematopathology diagnosis[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2025, 41 (8) : 1057-1061.
- [3] 程亚林,郭颖,杨鑫鑫,等.人工智能在头颈鳞状细胞癌病理实践中的应用进展[J]. 临床与实验病理学杂志,2025,41(4):498-503.
Cheng Y L, Guo Y, Yang X X, et al. Advances in the application of artificial intelligence in the pathological practice of head and

- neck squamous cell carcinoma[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2025, 41(4): 498-503.
- [4] 杨卓文, 郑智中, 李斌, 等. 人工智能系统在预测肺结节良恶性和病理分型中的临床应用[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2025, 32(8): 1086-1095.
Yang Z W, Zheng Z Z, Li B, et al. Clinical application of an artificial intelligence system in predicting benign or malignant pulmonary nodules and pathological subtypes[J]. Chinese Journal of Clinical Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2025, 32(8): 1086-1095.
- [5] 黄文君, 李巧巧, 敬文斌, 等. 不同WHO肺癌病理分类下人工智能对肺结节良恶性的诊断效能[J]. 临床放射学杂志, 2025, 44(1): 76-81.
Huang W J, Li Q Q, Jing W B, et al. Diagnostic performance of artificial intelligence on benign and malignant pulmonary nodules under different WHO pathological classifications of lung cancer[J]. Journal of Clinical Radiology, 2025, 44(1): 76-81.
- [6] Liu B J, Polack M, Coudray N, et al. Self-supervised learning reveals clinically relevant histomorphological patterns for therapeutic strategies in colon cancer[J]. Nature Communications, 2025, 16: 2328.
- [7] 步宏. 数字病理科和病理人工智能发展现状与展望[J]. 临床与实验病理学杂志, 2023, 39(7): 769-771.
Bu H. Current status and future perspectives of digital pathology and artificial intelligence in pathology[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2023, 39(7): 769-771.
- [8] Wang T, Jia X L, Aleksunes L M, et al. Developmental toxicity: Artificial intelligence-powered assessments[J]. Trends in Pharmaceutical Sciences, 2025, 46(6): 486-502.
- [9] Bai C S, Wu L L, Li R J, et al. Machine learning-enabled drug-induced toxicity prediction[J]. Advanced Science, 2025, 12(16): 2413405.
- [10] Ahn B, Moon D, Kim H S, et al. Histopathologic image-based deep learning classifier for predicting platinum-based treatment responses in high-grade serous ovarian cancer[J]. Nature Communications, 2024, 15: 4253.
- [11] Zhang P, Gao C F, Zhang Z Y, et al. Systematic inference of super-resolution cell spatial profiles from histology images[J]. Nature Communications, 2025, 16: 1838.
- [12] Alsaedi S, Gao X, Gojobori T. Beyond digital twins: The role of foundation models in enhancing the interpretability of multiomics modalities in precision medicine[J]. FEBS Open Bio, 2025, 15(8): 1192-1208.
- [13] 陈晓红, 刘浏, 牛雅娟, 等. 数智病理平台构建及服务模式研究[J]. 中国工程科学, 2025, 27(2): 304-314.
Chen X H, Liu L, Niu Y J, et al. Digital intelligence pathology platform and its service pattern[J]. Strategic Study of CAE, 2025, 27(2): 304-314.
- [14] 焦一平, 王向学, 徐军. 计算病理学应用研究进展与挑战[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(4): 535-541.
Jiao Y P, Wang X X, Xu J. Advances and challenges in applied computational pathology[J]. Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital, 2022, 13(4): 535-541.
- [15] Duggento A, Conti A, Mauriello A, et al. Deep computational pathology in breast cancer[J]. Seminars in Cancer Biology, 2021, 72: 226-237.
- [16] Dang C R, Qi Z, Xu T, et al. Deep learning-powered whole slide image analysis in cancer pathology[J]. Laboratory Investigation, 2025, 105(7): 104186.
- [17] Masjoodi S, Anbardar M H, Shokripour M, et al. Whole slide imaging (WSI) in pathology: Emerging trends and future applications in clinical diagnostics, medical education, and pathology[J]. Iranian Journal of Pathology, 2025, 20(3): 257-265.
- [18] Schouten D, Nicoletti G, Dille B, et al. Navigating the landscape of multimodal AI in medicine: A scoping review on technical challenges and clinical applications[J]. Medical Image Analysis, 2025, 105: 103621.
- [19] Gim N, Ferguson A N, Blazes M, et al. The March to harmonized imaging standards for retinal imaging [J]. Progress in Retinal and Eye Research, 2025, 107: 101363.
- [20] Hanser T. Federated learning for molecular discovery[J]. Current Opinion in Structural Biology, 2023, 79: 102545.
- [21] Chen R J, Wang J J, Williamson D F K, et al. Algorithmic fairness in artificial intelligence for medicine and healthcare[J]. Nature Biomedical Engineering, 2023, 7(6): 719-742.
- [22] Cireşan D C, Giusti A, Gambardella L M, et al. Mitosis detection in breast cancer histology images with deep neural networks[C]// Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2013, 2013: 411-418.
- [23] Litjens G, Kooi T, Bejnordi B E, et al. A survey on deep learning in medical image analysis[J]. Medical Image Analysis, 2017, 42: 60-88.
- [24] Campanella G, Hanna M G, Geneslaw L, et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images[J]. Nature Medicine, 2019, 25(8): 1301-1309.
- [25] Lu M Y, Williamson D F K, Chen T Y, et al. Data-efficient and weakly supervised computational pathology on whole-slide images[J]. Nature Biomedical Engineering, 2021, 5(6): 555-570.
- [26] Shao Z, Bian H, Chen Y, et al. Transmil: Transformer based correlated multiple instance learning for whole slide image classification[PP/OL]. arXiv(2021-10-31)[2026-02-02]. <https://arxiv.org/abs/2106.00908>. DOI: 10.48550/arXiv.2106.00908.
- [27] Xu H M, Xu Q, Cong F Y, et al. Vision transformers for computational histopathology[J]. IEEE Reviews in Biomedical Engineering, 2024, 17: 63-79.
- [28] 杨帆. 多模态医学数据融合技术及应用[J]. 山东大学学报(医学版), 2025, 63(8): 17-40.
Yang F. Multimodal medical data fusion technology and its application[J]. Journal of Shandong University (Health Science), 2025, 63(8): 17-40.
- [29] Campanella G, Chen S J, Singh M, et al. A clinical benchmark of public self-supervised pathology foundation models[J]. Nature Communications, 2025, 16: 3640.
- [30] Yang Z J, Guo C Y, Li J Y, et al. An explainable multimodal artificial intelligence model integrating histopathological microenvironment and EHR phenotypes for germline genetic testing in breast cancer[J]. Advanced Science, 2025, 12(31): e02833.
- [31] Arango-Argoty G, Kipkogei E, Stewart R, et al. Pretrained trans-

- formers applied to clinical studies improve predictions of treatment efficacy and associated biomarkers[J]. *Nature Communications*, 2025, 16:2101.
- [32] Howard F M, Hieromnimon H M, Ramesh S, et al. Generative adversarial networks accurately reconstruct pan-cancer histology from pathologic, genomic, and radiographic latent features[J]. *Science Advances*, 2024, 10(46):eadq0856.
- [33] Xu H W, Usuyama N, Bagga J, et al. A whole-slide foundation model for digital pathology from real-world data[J]. *Nature*, 2024, 630(8015):181-188.
- [34] Lu M Y, Chen B W, Williamson D F K, et al. A visual-language foundation model for computational pathology[J]. *Nature Medicine*, 2024, 30(3):863-874.
- [35] Kipf T N, Welling M. Semi-supervised classification with graph convolutional networks[PP/OL]. arXiv (2016-11-03)[2026-02-02]. <https://arxiv.org/abs/1609.02907>. DOI: 10.48550/arXiv.1609.02907.
- [36] Hamilton W L, Ying R, Leskovec J. Inductive representation learning on large graphs[PP/OL]. arXiv (2017-11-08)[2026-02-02]. <https://arxiv.org/abs/1706.02216>. DOI: 10.48550/arXiv.1706.02216.
- [37] Pang M X, Roy T K, Wu X D, et al. CelloType: A unified model for segmentation and classification of tissue images[J]. *Nature Methods*, 2025, 22(2):348-357.
- [38] Xu K, Hu W, Leskovec J, Jegelka S. How powerful are graph neural networks?[PP/OL]. arXiv (2018-12-26)[2026-02-02]. <https://arxiv.org/abs/1810.00826>. DOI: 10.48550/arXiv.1810.00826.
- [39] Hou W T, Yu L Q, Lin C X, et al. H²-MIL: Exploring hierarchical representation with heterogeneous multiple instance learning for whole slide image analysis[J]. *Proceedings of the AAAI Conference on Artificial Intelligence*, 2022, 36(1):933-941.
- [40] Vanguri R S, Luo J, Aukerman A T, et al. Multimodal integration of radiology, pathology and genomics for prediction of response to PD-(L)₁ blockade in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Nature Cancer*, 2022, 3(10):1151-1164.
- [41] Yuan W, Chen Y J, Zhu B Y, et al. Pancancer outcome prediction via a unified weakly supervised deep learning model[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2025, 10:285.
- [42] Han L L, Zhao H. Heterogeneous network representation learning via multiple attention mechanisms[J]. *Knowledge-Based Systems*, 2025, 330:114747.
- [43] Brussee S, Buzzanca G, Schrader A M R, et al. Graph neural networks in histopathology: Emerging trends and future directions[J]. *Medical Image Analysis*, 2025, 101:103444.
- [44] Ektefaie Y, Dasoulas G, Noori A, et al. Multimodal learning with graphs[J]. *Nature Machine Intelligence*, 2023, 5(4):340-350.
- [45] Wang Y N, Wang Y G, Hu C Y, et al. Cell graph neural networks enable the precise prediction of patient survival in gastric cancer[J]. *npj Precision Oncology*, 2022, 6:45.
- [46] Elhanani O, Ben-Uri R, Keren L. Spatial profiling technologies illuminate the tumor microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3):404-420.
- [47] Risom T, Glass D R, Averbukh I, et al. Transition to invasive breast cancer is associated with progressive changes in the structure and composition of tumor stroma[J]. *Cell*, 2022, 185(2):299-310.e18.
- [48] Shiao S L, Gouin K H III, Ing N, et al. Single-cell and spatial profiling identify three response trajectories to pembrolizumab and radiation therapy in triple negative breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(1):70-84.e8.
- [49] Pati P, Karkampouna S, Bonollo F, et al. Accelerating histopathology workflows with generative AI-based virtually multiplexed tumour profiling[J]. *Nature Machine Intelligence*, 2024, 6(9):1077-1093.
- [50] Chen F Q, Zhang R R, Zheng B Y, et al. Pathological semantics-preserving learning for H&E-to-IHC virtual staining[C]//Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2024, 2024:384-394.
- [51] Park J, Shin S J, Kim G, et al. Revealing 3D microanatomical structures of unlabeled thick cancer tissues using holotomography and virtual H&E staining [J]. *Nature Communications*, 2025, 16:4781.
- [52] Cui C, Liu H, Liu Q, et al. Survival Prediction of Brain Cancer with Incomplete Radiology, Pathology, Genomic, and Demographic Data[C]//Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2022, 2022:626-635.
- [53] Chen R J, Lu M Y, Williamson D F K, et al. Pan-cancer integrative histology-genomic analysis via multimodal deep learning[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(8):865-878.e6.
- [54] Jaume G, Oldenburg L, Vaidya A, et al. Transcriptomics-guided slide representation learning in computational pathology[PP/OL]. arXiv (2024-05-18)[2026-02-02]. <https://arxiv.org/abs/2405.11618>. DOI: 10.48550/arXiv.2405.11618.
- [55] Chen W Q, Zhang P Z, Tran T N, et al. A visual-omics foundation model to bridge histopathology with spatial transcriptomics[J]. *Nature Methods*, 2025, 22(7):1568-1582.
- [56] Tiwari A, Mishra S, Kuo T R. Current AI technologies in cancer diagnostics and treatment[J]. *Molecular Cancer*, 2025, 24(1):159.
- [57] Ding K X, Zhou M, Wang H, et al. Spatially aware graph neural networks and cross-level molecular profile prediction in colon cancer histopathology: A retrospective multi-cohort study[J]. *The Lancet Digital Health*, 2022, 4(11):e787-e795.
- [58] Liao Y H, Chen X H, Hu S P, et al. Artificial intelligence for predicting HER2 status of gastric cancer based on whole-slide histopathology images: A retrospective multicenter study[J]. *Advanced Science*, 2025, 12(10):e2408451.
- [59] Dara S, Dhamercherla S, Jadav S S, et al. Machine learning in drug discovery: A review[J]. *Artificial Intelligence Review*, 2022, 55(3):1947-1999.
- [60] Seal S, Trapotsi M A, Spjuth O, et al. Cell painting: A decade of discovery and innovation in cellular imaging[J]. *Nature Methods*, 2025, 22(2):254-268.
- [61] Chen L, Wu B F, Mo L, et al. High-content screening identifies ganoderic acid A as a senotherapeutic to prevent cellular senescence and extend healthspan in preclinical models[J]. *Nature Communications*, 2025, 16:2878.
- [62] Jasti J, Zhong H, Panwar V, et al. Histopathology based AI model predicts anti-angiogenic therapy response in renal cancer clinical trial[J]. *Nature Communications*, 2025, 16:2610.
- [63] Shmatko A, Jung A W, Gaurav K, et al. Learning the natural his-

- tory of human disease with generative transformers[J]. Nature, 2025, 647(8088): 248-256.
- [64] Park D, Lee Y M, Eo T, et al. Multimodal AI model for preoperative prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer using whole slide images[J]. npj Precision Oncology, 2025, 9: 131.
- [65] Patkar S, Chen A, Basnet A, et al. Predicting the tumor microenvironment composition and immunotherapy response in non-small cell lung cancer from digital histopathology images[J]. npj Precision Oncology, 2024, 8: 280.
- [66] 陈晓红, 刘晓亮, 王俊普, 等. 从AI驱动到元宇宙赋能: 病理诊断管理模式创新与扩展[J/OL]. 中国管理科学, 2025-06-16. <https://doi-org-s-11.libdb.csu.edu.cn/10.16381/j.cnki.issn1003-207x.2023.1211>.
Chen X H, Liu X L, Wang J P, et al. From AI-driven to metaverse-empowered: Innovation and expansion of pathological diagnosis management models [J/OL]. Chinese Journal of Management Science, 2025-06-16. <https://doi-org-s-11.libdb.csu.edu.cn/10.16381/j.cnki.issn1003-207x.2023.1211>.
- [67] Mao N, Dai Y, Zhou H, et al. A multimodal and fully automated system for prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. Science Advances, 2025, 11(18): eadr1576.
- [68] Srinidhi C L, Ciga O, Martel A L. Deep neural network models for computational histopathology: A survey[J]. Medical Image Analysis, 2021, 67: 101813.
- [69] 刘浏, 张馨, 张琪琪, 等. 医疗领域大模型伦理风险识别、治理及前瞻研究[J]. 中国工程科学, 2025, 27(6): 54-67.
Liu L, Zhang X, Zhang Q Q, et al. Ethical risk identification, governance, and foresight of medical foundation models[J]. Strategic Study of CAE, 2025, 27(6): 54-67.
- [70] 宋春龙, 卢金波. 生成式人工智能审判应用与风险规制探究[J]. 湖北师范大学学报(哲学社会科学版), 2025, 45(5): 10-17.
Song C L, Lu J B. Research on the application and risk regulation of generative artificial intelligence in judicial trials[J]. Journal of Hubei Normal University (Philosophy and Social Science), 2025, 45(5): 10-17.
- [71] 何精华. 智能革命与治理转型: 生成式AI赋能公共决策的理论建构与制度创新[J]. 上海市社会主义学院学报, 2025(3): 16-49.
He J H. Intelligent revolution and governance transformation: Theoretical framework and institutional innovation of generative AI-empowered public decision-making[J]. Journal of Shanghai Institute of Socialism, 2025(3): 16-49.