

· 人工智能与医学影像专题 ·

医学影像诊断及介入式手术的人工智能应用

檀韬, 喻秉斌, 吴山东

【关键词】 人工智能; 医学影像; 计算机辅助诊断; 手术机器人

【中图分类号】 R05; R395 【文献标识码】 A 【文章编号】 1000-0313(2018)10-1002-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.10.005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



医学影像人工智能的萌芽

上个世纪 60 年代就有一些利用计算机来诊断骨肿瘤的研究应用。但是这些研究都不够成功。最早大规模的关于计算机处理医学图像的研究是上个世纪 80 年代,起源于芝加哥大学的 Kurt Rossmann 实验室。那时 Kunio Doi 教授带领这个实验室开始利用数字化的医学图像来提高诊断精度^[1]。这些课题涉及血管成像,肺癌 X 线的检测(Maryellen Giger)及乳腺 X 线钙化点的检测(Heang-Ping Chan)等。Maryellen Giger 教授后来成为芝加哥大学放射科计算机辅助检测/诊断(computer-aided detection/diagnosis, CAD)研究的领头人,而 Heang-Ping Chan 教授则在密歇根大学把 CAD 研究推向深入。这些计算机诊断的研究主要是模拟放射科医生诊断和检测的过程,同时研究为什么有些肿瘤会被漏诊。基于计算机的辅助诊断的核心是计算机自动找到可疑肿瘤区域或者计算机给指定的区域评出可疑程度(良恶性诊断)。

除了研究本身,芝加哥大学的研究者希望能把 CAD 转化在临床应用上,这是对研究成功最好的证明。因此芝加哥大学积极朝着计算机诊断的商业化努力。他们申请了大量有关计算机诊断的专利。最早的专利是 Doi 教授(第一发明人)提出的关于提高肿瘤在医学图像的自动检测。这个专利目前是 CAD 领域引用次数最多的专利。从上世纪 80 年代开始,芝加哥大学不断展示有关 CAD 的各项研究来激发全世界 CAD 研究。譬如在肺癌,他们试图去除 X 线上的肋骨和在 CT 上检测肿块;乳腺癌上他们试图检测钙化点和肿

瘤。在当时那个年代,研究者对 CAD 的概念是将 CAD 作为第二读片人,也就是说配合人类医生读片,并不是要取代医生;CAD 只是给医生一个建议或者是提醒医生一些可疑的区域。其最主要的原因是 CAD 本身的精度和准确率不够。

第一个成功的商业化医学图像人工智能公司以及产业效应

上个世纪 90 年代 Bob Wang, Wei Zhang, Bob Foley 受到之前学术研究成果的启发,成立 R2 科技公司,致力于世界上第一台商业化乳腺癌 X 线上 CAD 系统开发。R2 向芝加哥大学购买了乳腺 CAD 的专利,同时又向洛克希德马丁实验室购买了神经网络的版权,但 R2 的早期实际临床效果并不理想。R2 公司上个世纪 90 年代末和荷兰 Nijmegen 大学的 Nico Karssemeijer 教授合作,成功利用了 Spiculation 特征算法提升了 CAD 的块状癌症检测水平,并获得美国食品和药品管理局(food and drug administration, FDA)批准。由于针对乳腺癌的 CAD 商业上的成功,R2 又开发了世界上第一个商业化 CT 肺癌自动检测 CAD 系统,获得 FDA 批准。到 2000 年代 R2 累计销售 10 亿美元,并整个公司被 Hologic 收购。R2 可以说是 CAD 在商业上的成功实践。

由于 R2 的成功,世界范围出现了大大小小的 CAD 公司,主要是开发乳腺癌在钼靶、超声、核磁共振;肺癌在 X 线、CT;前列腺癌在核磁共振上的 CAD,或者是开发间接帮助医生的计算机应用,比如计算肿瘤的体积等。现在 CAD 方面的公司有如 iCAD、Parascript、Mirada Medical 等。而在深度学习出现后,新兴起了一批医学影像人工智能(artificial intelligence, AI)创新型公司,在欧美有 Qview Medical, ScreenPoint Medical, Thirona 等。2016 年谷歌旗下的 DeepMind 在英国进军医疗行业,开始利用人工智能去检查和分析眼底图像,同一时期,国内的阿里、平安和腾讯等重量级大公司开始进入医疗影像领域,未来的竞争将日趋白热化。

作者单位:埃因霍温,荷兰埃因霍温理工大学生物医学工程系(檀韬);不来梅,德国人工智能研究所(喻秉斌);匹兹堡,宾夕法尼亚州,美国匹兹堡大学医学院放射科(系)和生物医学信息系;工程学院生物工程系;计算和信息学院智能系统系;临床和转化研究院(吴山东)

作者简介:檀韬——男,安徽人,助理教授,主要从事医学图像处理算法研究。

通讯作者:吴山东, E-mail: wus3@upmc.edu

基金项目:荷兰国家科学研发项目(629.001.003);荷兰 WBSO 经济部项目(2016YFE0103000);欧盟欧洲之星项目(9714);美国国家卫生研究院/美国国家癌症研究所项目(1R01CA193603, 1R01CA218405)

保险补贴影响了 CAD 公司对算法的开发

在整个 CAD 产业界发展中出现了一个很特殊的现象,以乳腺癌计算机检测为例,从 1994 年到 2002 年,计算机的假阳性个数从每个 X 线图像 10 个左右快速下降到 <1 个。这段时间算法是不断提高的。但是,到了 2004 年,假阳性个数就不再下降了。于此同时,在 2002 年左右,美国医疗保险公司开始补贴对计算机 CAD 系统的使用。这意味者这些 CAD 公司很容易间接地从保险公司手里拿到收入,实现盈亏平衡。由于这些公司已有的源源不断的收入,而提升传统的 CAD 算法又消耗大量的人力财力,因此 CAD 算法的提升有点停滞不前。从某种意义上说,整个工业界都在等待新的催化剂来促进行业的改变。

深度学习刺激了人工智能算法的开发

保险补贴后的 10 年,2012 年以后,由于深度卷积神经网络的兴起、大量数据的累积和基于图像处理器 (graphics processing unit, GPU) 的计算能力大幅提高,深度学习在医疗图像上的研究空前高涨^[2],而一些 CAD 系统的性能已经接近或者超过放射科医生。如荷兰 Nijmegen DIAG 研究组的 Bram van Ginneken 教授(曾经在 R2 工作)成功应用深度神经网络带领开发了肺癌 CAD,这套系统已经被荷兰飞利浦公司商业化。同时该组在 2017 年发表乳腺病理检测文章^[3]引起广泛关注。值得注意的是由于使用深度神经网络的技术门槛降低,全世界都在大规模应用神经网络。但是深度神经网络目前应用最好的是解决简单任务,比如分类、识别、切割等,关于综合性的诊断、还是需要具有领域知识的专家来参与。另外,需要指出的是卷积神经网络不是最近发明的,之前提到的 R2 公司成立者之一 Wei Zhang,在上个世纪 90 年代就开发了 Shift-Invariant 神经网络^[4]算法并被认为是和 LeCun Yann 同时期独立开发的最早的深度学习原型之一。因此可以说华人对早期深度学习的发展是有启发性贡献的。只不过在 20 年前,基于当时计算机计算能力的限制,卷积神经网络没有得到广泛应用。

人工智能在介入式医疗(手术机器人)的应用

人工智能除了对医学影像的分析,介入式的手术(手术机器人)也是其中一个重要的应用场景,它包括对专家医生手术经验和技巧的学习,手术机器人的技术分解和分析,手术流程的分析与学习以及在智能手术机器人自身的开发和应用。最近几年,人工智能在介入式医疗方面也越来越受到关注。事实上,计算机辅助以及自动化辅助介入式医疗也并不是一个新兴的

概念,从手术机器人诞生的初期开始,比如早期的手术机器人,Unimation Puma 200、ROBODOC、MINERVA 和 Cyberknife,自动化技术就已经被大量的使用。但是相比于传统的工业机器人,介入式手术机器人有着应用场景上的特殊性:人体的组织并不像工业产品一样方便操作,因其复杂的操作环境,柔软易变性的特性,以往的手术机器人非常依赖于对环境的感知(视觉伺服),以及对组织的物理建模。然而,复杂环境下的实时感知往往是比较困难和局限的,比如说应用视觉伺服能较好的解决手术路径的问题,但它并不能很好的控制机械和组织交互的力。而且物理建模依赖于模型的参数,而这些参数的确定往往比较费时和困难。与此相对的,人工智能的数据驱动方式能够直接从感知的数据中学习,它能避免非常复杂的物理和生物力学的建模并且有很好的适用性。

德国人工智能研究中心(DFKI)的研究人员根据应用的场景,对人工智能在介入式医疗的应用分为了“智能辅助医疗”和“智能手术机器人”两方面,并且对目前这两方面的进展做了调查^[5]。

在“智能辅助医疗”方面,研究者们针对手术辅助在 3 个方面尝试了使用人工智能:①学习专家的手术技术和知识;②分解和分析手术机器人的技巧;③分析手术流程。临床手术最关键的莫过于专家医生宝贵的手术经验和手术技巧。因此模仿学习作为监督学习的一种形式被广泛应用于学习模仿专家技巧上。它通过观察专家的手术动作的切换,提取观察到的专家的动作信息,从而学习和提升自身的动作模型和技巧。除此之外,隐形马可夫模型,神经网络和模糊网络等技术也被应用在了学习手术技巧上面。手术技术的分析和评估无论对于医生临床手术还是医疗机器人来说都非常重要。对于医疗机器人来说,评价的指标通常在于手术时间,机器的速度以及任务复杂度等位置信息。对比传统由专家进行技术评估,人工智能通过学习多个专家评估方式和指标,以及通过机器人多个传感器获得的多维度的信息,能够有效的对手术技术进行分级和评估。比如 Reiley 等通过矢量量化(一种无监督学习)和隐形马可夫模型对达芬奇手术机器人的手术数据进行了分析和评估,能够有效分析初级、中级学员和专家的技术区别。对手术流程的分解和分析也非常关键。比如在手术导航过程中,只有当手术流程被分解成为相互关联的多个子任务,手术机器人才能对各个子任务进行建模和控制。目前在手术流程分解方面,应用较多的人工智能方法是对运动学数据进行基于隐形马可夫模型的建模。

“智能手术机器人”作为人工智能在医疗领域上重要的硬件载体,其目的是通过传感器获得多维度的信

息,高效的处理信息并最终通过机器人实体辅助医生更好的实施诊断和手术。在手术机器人的发展过程中,欧洲国家起步非常早。世界上第一台骨科手术机器人就是由英国帝国理工的 BRIAN DAVIES 教授开发的,几乎同时期法国 Edouard Herriot 医院开发了应用在前列腺手术中的 HIFU 手术机器人。然而由于缺乏统一的市场和公司支持,目前在欧洲并没有盈利的手术机器人公司。目前的手术机器人还是由欧盟支持的 H2020(早前的 FP7)项目,以及各国的政府主导的项目,比如德国的 DFG 项目为主。从 2013 年开始人工智能在手术机器人领域有了较大的增长。目前对于智能手术机器人的研究集中在了半自主和全自主机器人上,对此 Moustiris 等^[6]进行了非常详尽的调查和总结。早在 2006 年,德国慕尼黑大学和瑞士 Dalle Molle 人工智能研究所(IDSIA)就使用了递归神经网络学习并使用手术机器人在模型上完成了心脏的缝合手术。卡尔斯鲁厄理工学院的 Weede 等提出了智能内镜导航方案,该方案通过学习之前内镜导航案例的运动轨迹,能够成功预测内镜的现行轨迹。他倡导发展能够长期预测的人工智能,以预计外科医生将在接下来的几分钟内做些什么,以便内镜可以始终被移动到适当的位置。近年来,欧洲国家对手术机器人的智能化非常重视,CASCADE 智能心血管手术机器人项目就是在这一背景下产生的。该项目隶属于欧盟 FP7 框架,由英国帝国理工、比利时鲁文大学和德国人工智能研究中心等几个研究机构参与合作。目的是为了减少现有基于实时 X 线透视操作的心血管手术的辐射,而发展基于自身传感器的高度自主化的心血管柔性机器人。在该项目中科研人员尝试了包括增强学习、模仿学习、神经网络和动态高斯等多种方法,对人工智能在心血管机器人在手术的安全性、智能自主导航、学习专家技巧等多方面有了初步的探索。

人工智能在欧洲的进展

在欧洲,使用人工智能并不能获得医疗保险公司的补贴。因此人工智能公司想真要销售 AI 产品,真正获得收入和盈利,开发出的放射科 AI 产品就需要能真正地增强医疗流程,切实解决临床痛点和难点。这里增强医疗流程可以分成几个方式:第一个是替代医生,做医生可以做的事情;第二个是提升医生的工作效率;第三个是用计算机系统做医生做不到事情。

对于替代医生这一模式,通常会有一些争议,但是在特定的医疗体系和流程中,这是可能的。譬如在欧洲由于实行大规模的乳腺癌筛查,有些欧洲国家(如瑞典)采用双医生读片制,但是人类医生的资源是宝贵并有限的。这时,一个和平均放射科医生水平相当的 AI

系统,就有可能替代双医生读片模式中的其中一个医生。目前在欧洲,我们还没观察到有完全在临床上使用 AI 机器来替代医生读片的现象,但目前这是一个活跃的研究领域。从商业模式来讲,一些欧洲的人工智能厂商开发的一些产品接近了放射科医生的水平,有些产品被安排到第三世界国家开展相关应用。

第二个方式是提升医生工作效率,医生使用智能 AI 产品会节约临床时间,譬如在 Radboud 医学中心,Jan van Zelst 等连续做了关于三维乳腺超声的研究,发现在 AI 系统的帮助下,医生读片的时间最快可以减少 30%。又譬如荷兰 Bram van Ginneken 教授开发的肺结节检测系统,只让医生去读 AI 系统展示的可疑区域,也可以节约读片时间。这里有个前提是在节约时间的同时,AI 辅助读片的精度效果至少需要维持或者提高,但不能下降。

第三个方式是用 AI 系统做医生做不到事情,譬如手术导航、手术机器人,用手术机器人做前列腺穿刺、眼科血管手术等,又譬如用 AI 计算机算法来精确估算骨龄,精确估算乳腺 X 线片的放射剂量等。

未来发展

过去 30 年 CAD 和人工智能在医学领域的发展被市场、技术以及资本驱动,目前在人工智能研发投入上遥遥领先的是美国、中国和日本。欧洲各个国家的投入还比较落后,欧洲各国的市场又远小于美国和日本,同时欧洲国家对医疗的先进技术的产业化也不够重视,事实上一些新兴科技公司发展到成熟阶段后就往往被北美公司收购。因此欧洲在医疗 AI 方面的发展,还是应该往技术创新和创意上聚焦,同时加强产业化支持。AI 技术方面的创新应该不仅仅集中于深度学习,因为深度学习不足够解决 AI 所有问题,未来其中的一个技术方向是解决如何让 AI 像人类一样去轻松的自主学习。同时,积极探索 AI 的落地场景以及实际临床测试和使用,将是使用 AI 改变目前临床工作流程最重要的一步。相比较而言,中国拥有巨大的市场空间和实际需求,医疗 AI 的研究和发展需要遵循规律,务实前进。

参考文献:

- [1] Doi K, Lanzl L, Lin PJ. Recent developments in digital imaging (eds)[M]. AAPM Medical Physics Monograph No. 2, published by AIP, New York, NY, 1985.
- [2] Zhang W, Li R, Deng H, et al. Deep convolutional neural networks for multi-modality isointense infant brain image segmentation[J]. NeuroImage, 108, 214-224.
- [3] Babak Ehteshami Bejnordi, Mitko Veta, Paul Johannes van Diest, et al. Bram van ginneken, nico karssemeijer, geert litjens, jeroen AWM van der laak and the CAMELYON16 consortium, diagnos-

tic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer[J]. JAMA, 2017, 318(22):2199-2210.

- [4] Wei Zhang Kunio Doi Maryellen L. Giger Robert M. Nishikawa Robert A. Schmidt. An improved shift-invariant artificial neural network for computerized detection of clustered microcalcifications in digital mammograms[J]. Medical Physics, 1996, 23(4): 595-601.
- [5] Kassahun Y, Yu B, Tibebu AT, et al. Surgical robotics beyond en-

hanced dexterity instrumentation: a survey of the machine learning techniques and their role in intelligent and autonomous surgical actions[J]. International J Computer Assisted Radiology and Surgery, 2016, 11(4):553-568.

- [6] Moustris GP, Hiridis SC, Deliparaschos KM, et al. Evolution of autonomous and semi-autonomous robotic surgical systems: a review of the literature[J]. Int J Med Robot Comput Assist Surg, 2011, 7(4):375-392.

(收稿日期:2018-10-01)

本刊可直接使用的医学缩略语

医学论文中正确、合理使用专业名词可以精简文字,节省篇幅,使文章精炼易懂。现将放射学专业领域为大家所熟知的专业名词缩略语公布如下(按照英文首字母顺序排列),以后本刊在论文中将对这一类缩略语不再注释其英文全称和中文。

ADC (apparent diffusion coefficient):表观扩散系数

ALT:丙氨酸转氨酶;AST:天冬氨酸转氨酶

BF (blood flow):血流量

BOLD (blood oxygenation level dependent):血氧水平依赖

BV (blood volume):血容量

b:扩散梯度因子

CAG (coronary angiography):冠状动脉造影

CPR (curve planar reformation):曲面重组

CR(computed radiography):计算机 X 线摄影术

CT (computed tomography):计算机体层成像

CTA (computed tomography angiography):CT 血管成像

CTPI(CT perfusion imaging):CT 灌注成像

DICOM (digital imaging and communication in medicine):

医学数字成像和传输

DR(digital radiography):数字化 X 线摄影术

DSA (digital subtraction angiography):数字减影血管造影

DWI (diffusion weighted imaging):扩散加权成像

DTI (diffusion tensor imaging):扩散张量成像

ECG (electrocardiography):心电图

EPI (echo planar imaging):回波平面成像

ERCP(endoscopic retrograde cholangiopancreatography):

经内镜逆行胰胆管造影术

ETL (echo train length):回波链长度

FLAIR (fluid attenuation inversion recovery):液体衰减反

转恢复

FLASH (fast low angle shot):快速小角度激发

FOV (field of view):视野

FSE (fast spin echo):快速自旋回波

fMRI (functional magnetic resonance imaging):功能磁共

振成像

IR (inversion recovery):反转恢复

Gd-DTPA:钆喷替酸葡甲胺

GRE (gradient echo):梯度回波

HE 染色:苏木素-伊红染色

HRCT(high resolution CT):高分辨率 CT

MPR (multi-planar reformation):多平面重组

MIP (maximum intensity projection):最大密(强)度投影

MinIP (minimum intensity projection):最小密(强)度投影

MRA (magnetic resonance angiography):磁共振血管成像

MRI (magnetic resonance imaging):磁共振成像

MRS (magnetic resonance spectroscopy):磁共振波谱学

MRCP(magnetic resonance cholangiopancreatography):磁共振胰胆管成像

MSCT (multi-slice spiral CT):多层螺旋 CT

MTT (mean transit time):平均通过时间

NEX (number of excitation):激励次数

PACS (picture archiving and communication system):图像存储与传输系统

PC (phase contrast):相位对比法

PET (positron emission tomography):正电子发射计算机体层成像

PS (surface permeability):表面通透性

ROC 曲线(receiver operating characteristic curve):受试者操作特征曲线

SPECT (single photon emission computed tomography):单光子发射计算机体层摄影术

PWI (perfusion weighted imaging):灌注加权成像

ROI (region of interest):兴趣区

SE (spin echo):自旋回波

STIR(short time inversion recovery):短时反转恢复

TACE(transcatheter arterial chemoembolization):经导管动脉化疗栓塞术

T₁WI (T₁ weighted image):T₁ 加权像

T₂WI (T₂ weighted image):T₂ 加权像

TE (time of echo):回波时间

TI (time of inversion):反转时间

TR (time of repetition):重复时间

TOF (time of flight):时间飞跃法

TSE (turbo spin echo):快速自旋回波

VR (volume rendering):容积再现

WHO (World Health Organization):世界卫生组织

NAA(N-acetylaspartate):N-乙酰天门冬氨酸

Cho(choline):胆碱

Cr(creatine):肌酸

(本刊编辑部)