

人工智能在血液肿瘤精准诊疗中的应用进展

杨皓旭 熊杰 赵维莅

上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科, 医学基因组学国家重点实验室, 上海血液学研究所, 上海 200025

通信作者: 赵维莅, Email: zhaoweili_sih@163.com

基金项目: 国家自然科学基金(82130004、82270194); 国家重点研发计划(2022YFC2502600); 上海市教委高峰临床医学基金(20152206、20152208); 上海申康医院发展中心重大临床研究项目(SHDC2020CR1032B、SHDC2022CRD033); 上海交通大学医学院多中心临床研究项目(DLY201601)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20241022-00409

【摘要】 血液肿瘤属于高度异质性的恶性疾病, 其生物学特征复杂且临床表现多样化, 实施精准诊疗显得尤为重要。为进一步提升诊疗精度、提高预后预测准确性、推进个性化医疗, 人工智能在血液肿瘤中的应用日趋广泛。本文总结了近五年来人工智能在血液肿瘤的诊断、治疗以及预后预测等方面的应用, 对其优势和不足进行了探讨。人工智能可有效提高血液肿瘤精准诊疗的能力, 但面临数据质量欠佳、模型可解释性较差以及临床转化有限等瓶颈问题。未来可通过建立临床数据标准、融合多模态信息进行精准诊疗和预后预测、开展模型算法系统化的临床验证等, 从而加快人工智能在血液肿瘤临床中的推广和应用。

Advancements in artificial intelligence for the precise diagnosis and treatment of hematological malignancies

Yang Haoxu, Xiong Jie, Zhao Weili

Department of Haematology, State Key Laboratory of Medical Genomics, Shanghai Institute of Haematology, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Zhao Weili, Email: zhaoweili_sih@163.com

【Abstract】 Hematological malignancy is a highly heterogeneous disease with complex biological characteristics and diverse clinical manifestations. Therefore, precise diagnosis and treatment are crucial and urgently needed. To further improve the accuracy of diagnosis and prognostication and to promote personalized therapy, artificial intelligence (AI) has been increasingly used. This study reviewed literature published in the last 5 years and summarized the application, benefits, and drawbacks of AI in the diagnosis, treatment, and prognosis of hematologic malignancies. Although AI can effectively improve the accuracy of diagnosis and therapy, low-quality data, poor interpretability of the model, and limited clinical transformation have impeded its popularization and application. In the future, the clinical application of AI in hematologic malignancy can be accelerated by establishing standards for clinical data processing, integrating multimodal information for accurate diagnosis and prognostication, and conducting systematic clinical verification of model algorithms.

血液肿瘤是一类起源于造血器官并主要累及造血系统的高度异质性恶性疾病^[1-2], 主要类型包括由造血干细胞恶性克隆性增殖引发的白血病^[3-5]、起源于淋巴结及淋巴组织的淋巴瘤^[6-7], 以及单克隆浆细胞在骨髓中恶性增生并广泛浸润引发的多发性骨髓瘤(MM)^[8-9]。上述疾病具有复杂的生物学特征和多样的临床表现, 对其进行精准诊断与治疗始终是医学领域面临的重大挑战。近年来, 随着诊疗技术的进步, 来自于不同仪器和临床记录的诊疗数据, 呈现出数据量大、类型多样等特点。传统依靠医师经验的诊断模式, 存在

主观差异性大, 诊断效率低, 判断的系统性、科学性和准确性难以保证等问题。鉴于此, 如何利用人工智能(AI)技术提升诊断效率和精度, 优化治疗决策, 改善临床疗效成为目前研究的热点问题。

AI通过模拟人类智能来提供自动化解决方案, 提高工作效率并拓展人类的认知能力^[10-12]。机器学习是人工智能的一个重要部分, 是一种利用计算机从数据中产生“模型”的方法^[13]。机器学习一般包括监督学习(如回归分析)、无监督学习(如聚类)、强化学习等。深度学习作为机器学习的一个

分支,近年来,深度学习发展迅猛、应用广泛。深度学习是指以复杂神经网络为模型的机器学习^[14],代表性的技术有卷积神经网络(CNN)、循环神经网络(RNN)等,目前广泛应用于图像识别^[15]、语音识别^[16]和自然语言处理^[17]等方面。大语言模型(LLM)是使用大量文本数据训练的深度学习模型^[18],它能够高效理解和生成自然语言。随着数据的增长和算力的提升,LLM发展迅速,并逐步融合图像、声音等数据向多模态大模型方向发展。多模态学习是一种能够同时处理文本、图像、语音等多种数据类型的AI技术^[19]。通过对不同类型数据的融合与分析,提高了AI的综合推理和决策能力,是人工智能的一个重要方向。

目前,AI正广泛应用于各个学科^[10,20],在医学领域,AI主要应用于医学图像分析^[21-22]、疾病预测和诊断^[23-25]、自然语言处理(NLP)^[26-28]和临床决策支持系统(CDSS)^[29-31]等方面。在血液肿瘤方面,AI技术已逐步应用于精准诊疗和预后预测中,表1展示了部分代表性工作。本文以数据为依据、AI技术为核心总结近5年来AI在血液肿瘤的精准诊断、治疗和预后预测方面的应用,梳理当前应用中面临的困难挑战与不足,探讨未来的发展方向,为AI应用于血液肿瘤提供重要的参考依据。

一、AI在血液肿瘤精准诊断方面的应用

AI在血液肿瘤诊断中的应用主要集中在基于图像数据和分子数据的分析诊断。在图像分析方面,AI促进了图像数据分析从单一模态向多模态融合,同时模型的泛化能力和临床适用性也得到了提高;在分子数据分析方面,AI深入解析了血液肿瘤异质性特征,优化了分子亚型分类,提升了诊断精准度。

1. 基于图像数据的血液肿瘤分析诊断:血液肿瘤的图像数据主要涵盖外周血涂片、骨髓涂片和病理图像等。伴随AI的不断发展,基于深度学习的图像分析技术在血液肿瘤诊断中取得了显著进展,并正从单一模态图像数据诊断朝着多模态数据融合诊断的方向发展。Eckardt等^[32]利用1251例急性髓系白血病(AML)患者和236例健康骨髓捐献者的骨髓涂片图像数据,训练了一种深度学习模型。该模型能够自动且精确地分割骨髓图像中的细胞,较好地地区分AML样本与健康对照组,预测NPM1基因的突变状态。模型平均受试者工作特征曲线下面积(AUROC)达到0.9699,说明模型分类性能较好。Miyoshi等^[40]利用深度神经网络对388个全切

片图像进行分析,构建了能够准确区分不同类型淋巴瘤的模型。该模型可对淋巴瘤的组织病理学图像进行分类,分类准确率达97%。

尽管单模态图像分析技术在准确性和效率方面取得了进展,然而,单一模态无法捕捉患者之间复杂异质性的问题,影响了模型的准确性和泛化性。近年来,研究者开始尝试通过多模态图像整合分析的方式进一步提升诊断效果。李兰兰等^[33]基于9828张骨盆区域的正电子发射断层扫描(PET)和计算机断层扫描(CT)图像数据开发了一种融合多模态图像的卷积神经网络模型CNN-ViT。该模型通过整合PET和CT图像数据诊断弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者的骨髓受累情况。结果显示,该模型诊断DLBCL中骨髓受累的准确度、特异度、敏感度和F1分数分别是0.988、0.971、0.997和0.987,可以准确评估DLBCL骨髓受累情况。Xia等^[41]整合了289例患者对比增强T1加权成像(CE-T1WI)、液体衰减反转恢复序列(FLAIR)序列图像以及从弥散加权成像(DWI)序列导出的表观扩散系数(ADC)图,开发了一种基于决策级融合的多参数卷积神经网络模型(DF-CNN),用于鉴别诊断原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)与胶质母细胞瘤。在无须事先勾画肿瘤轮廓的情况下,该模型准确率达到0.899,高于基于CE-T1WI、FLAIR和ADC的单参数CNN模型(单参数模型准确率分别为0.884、0.782和0.700)。

这些基于图像数据的研究可提升血液肿瘤的精准诊断水平,同时在应用于血液肿瘤诊断的重要手段——血细胞形态学检查方面,AI应用进展迅速,已有各类AI辅助血细胞形态学识别的医疗器械应用于临床,并且正在走向规范化和标准化。在中国,为提升血液肿瘤诊断的准确性,已有研究者将AI应用于血液分析结果的审核和血细胞形态学的诊断^[42-43];并且有关专家团队已达成了血细胞形态学检查的中国专家共识^[44-45]。

2. 基于分子数据的血液肿瘤分析诊断:血液肿瘤的分子数据主要包括基因突变、基因表达、DNA甲基化和蛋白质组学等数据类型。AI通过对上述数据的整合分析,深入解析血液肿瘤异质性特征,精确定义不同分子亚型。Li等^[46]提出了一种结合自适应稀疏组套索惩罚的逻辑回归方法(LR-ASGL),解决了肿瘤基因表达谱数据中的噪声、基因分型和适应性基因选择等问题。通过实验验证,对急性白血病的平均预测准确率为97.2%,预测准确率高于弹性网络等模

表1 人工智能在血液肿瘤应用中的部分代表性工作

应用类型	参考文献	应用	数据	模型
精准诊断	Eckardt等 ^[32]	AML患者和健康骨髓捐献者	图像数据(骨髓涂片图像数据)	卷积神经网络
精准诊断	李兰兰等 ^[33]	诊断DLBCL患者的骨髓受累情况	多模态数据(PET和CT图像数据)	卷积神经网络
精准诊断	Xiong等 ^[34]	区分NKTCL的分子亚型	分子数据(RNA-seq数据)	聚类算法
精准治疗	Jemaa等 ^[35]	自动对PET/CT数据进行代谢反应评估	图像数据(PET/CT图像数据)	深度学习算法
精准治疗	Shain等 ^[36]	为多发性骨髓瘤患者临床决策提供支持	多模态数据(临床数据和分子分析数据)	强化学习算法
精准治疗	Lee等 ^[37]	自动抽取临床试验摘要中安全性和有效性信息	文本数据(临床试验摘要)	大语言模型
预后预测	Jiang等 ^[38]	预测DLBCL患者的生存情况	图像数据(PET图像数据)	卷积神经网络
预后预测	He等 ^[39]	构建DLBCL患者的预后风险模型	分子数据(mRNA数据)	回归分析

注 AML:急性髓系白血病;DLBCL:弥漫大B细胞淋巴瘤;NKTCL:自然杀伤T细胞淋巴瘤

型,说明 LR-ASGL 对肿瘤分子诊断的有效性。Krali 等^[47]对 1 131 例北欧地区的急性淋巴细胞白血病(ALL)患者进行研究,结合 DNA 甲基化数据和基因表达数据开发机器学习模型 ALLIUM,对 ALL 的 17 种分子亚型(包括 HeH、ETV6::RUNX1、T-ALL 和 PAX5alt 等)进行分类。Xiong 等^[34]对 128 例自然杀伤 T 细胞淋巴瘤(NKTCL)样本进行了多组学研究,通过对基因表达进行无监督聚类等定义了 TSIM、HEA、MB 三种亚型,各亚型在细胞起源、转录特征、治疗反应方面有显著差异,为精准诊疗提供重要科学依据。上述研究应用 AI 技术优化血液肿瘤的分子亚型分类,显著提升了诊断精度,推动了分子诊断在血液肿瘤精准医疗中的应用。

此外,针对流式细胞术数据分析,除了使用传统机器学习方法外,深度学习技术也得到应用,这些技术的应用可实现血液肿瘤的自动化诊断与免疫特征分析^[48-49]。AI 在图像、分子以及流式细胞术数据的研究和应用推动了基于 MICM 的血液肿瘤精准诊断。

二、AI 在血液肿瘤精准治疗方面的应用

AI 在血液肿瘤治疗方面的应用主要集中在治疗响应预测和 CDSS 应用方面。在治疗响应预测方面,AI 融合了多模态数据,提升了治疗响应预测水平;在 CDSS 方面,AI 整合了临床和生物信息,优化数据分析流程,为个性化治疗决策提供重要支持。

1. AI 在血液肿瘤治疗响应预测中的应用:血液肿瘤治疗响应预测可帮助医师选择有效的治疗方法,优化治疗效果,减少不良反应,实现个性化精准治疗。AI 技术通过对血液肿瘤的临床数据、分子数据、影像数据等数据的整合分析,提升治疗响应预测的准确性。Jemaa 等^[35]依据 Lugano 2014 标准,建立基于深度学习的全自动化治疗反应评估算法,可自动对 PET/CT 数据进行代谢反应评估。对多个独立研究队列的分析显示,该方法与放射科医师的评定反应呈现高度的一致性,缩短医师在审查算法输出结果时所需的时间,具有整合到放射学工作流程中的潜力。Lee 等^[50]利用深度学习技术结合临床数据和病理学图像数据开发了一个多模态预测模型,通过对 216 例接受利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松(R-CHOP)方案治疗的 DLBCL 患者的 251 张组织病理学切片图像进行分析,预测接受 R-CHOP 方案治疗的 DLBCL 患者对免疫化疗的反应,预测模型的 AUROC 值为 0.856,说明了模型的有效性。Ali 等^[51]整合 61 例使用甲氨蝶呤的 PCNSL 患者的临床数据和磁共振图像(MRI)数据,使用梯度提升模型提取重要特征,采用支持向量机(SVM)对甲氨蝶呤治疗反应进行预测,平均测试准确率为(81.1±12.3)%,比仅使用临床特征的模型的准确率高 20%,该模型可有效预测 PCNSL 患者使用甲氨蝶呤的疗效反应。Shen 等^[52]和 Zhang 等^[53]通过对 35 个基因(TP53、MYD88、NOTCH1、NOTCH2、EZH2、SGK1 等)的突变和 3 个基因(BCL2、BCL6、MYC)重排进行分析,构建了 LymphPlex 模型,将 DLBCL 分为七个遗传亚型。基于 LymphPlex 模型的结果,指导不同靶向药物和 R-CHOP 方案联合使用

(R-CHOP-X),在 GUIDANCE-01 随机对照试验中进行了验证,R-CHOP-X 方案的完全应答率、两年无进展生存(PFS)和总生存(OS)率均明显高于 R-CHOP 方案。LymphPlex 模型为基于分子特征的靶向治疗提供重要科学依据,具有较好的临床可行性。这些研究表明,在血液肿瘤治疗中,AI 应用于分子分型、多模态数据整合,可显著提升血液肿瘤治疗响应的预测精度,推动了个性化治疗的发展,增强了临床决策的效率。

2. AI 决策支持系统在血液肿瘤治疗中的应用:决策支持系统是一类为决策者提供信息、模型和工具,帮助在复杂的情境中做出有效决策的信息系统^[54]。在血液肿瘤治疗中,CDSS 通过整合患者的临床数据、基因组信息、治疗方案、预后模型等,为临床医师提供个性化的决策建议^[55]。目前,AI 在血液肿瘤 CDSS 方面的应用主要表现为利用基于数据驱动的强化学习以及大规模语言模型技术。Herishanu 等^[56]基于最新医学指南、前沿研究、专家经验以及机器学习算法,开发了一个专用于慢性淋巴细胞白血病(CLL)治疗决策支持与疗效预测的临床决策支持系统。系统通过计算机向交互式智能聊天机器人提供与 CLL 治疗相关因素或从医疗文件中提取数据,生成一份详细的治疗需求、推理过程及替代方案的报告,为医师提供精准且全面的治疗建议。Shain 等^[36]基于强化学习算法利用 800 余例患者的临床数据(包括人口统计学信息、疾病分期、风险评估及完整的治疗过程数据)以及 CD138 阳性细胞的分子分析数据(如全外显子组测序和 RNA 测序等数据)开发了一种 MM 治疗策略的优化模型。该模型不仅能整合多维度的临床和分子数据,还具备动态调整治疗方案的能力,通过强化学习算法的自我学习和不断优化,能够根据患者个体的特征和治疗反应为临床决策提供支持。Lee 等^[37]基于 GPT-4 开发了一个知识驱动的大语言模型系统 SEETrials,该系统主要由预处理、提示工程和后处理 3 个模块组成。其中,预处理模块能从美国临床肿瘤学会(ASCO)、美国血液学会(ASH)及 PubMed 数据库收集来自不同药物组的 245 个 MM 的临床试验摘要;提示工程模块能创建量身定制的提示,使数据能够全面且精确地提取和整合,最终指导大语言模型有效识别和合并相关试验的结果;后处理模块对提取的结果数据进行细化和结构化,以适应后续数据分析任务的要求。SEETrials 能从精简和复杂医学文本中提取数据,在处理年度会议摘要方面能节省 80% 以上的时间,这使得医疗和研究人员能快速获得最新的临床见解,支持医师的治疗决策。同时,SEETrials 还具备良好的泛化能力,可有效地从不同癌症类型中提取试验信息,并在各种疾病临床试验研究中获得较高的评价指标(F1 分数为 0.979 ~ 0.992)。

三、AI 在血液肿瘤预后预测方面的应用

AI 在血液肿瘤治疗的预后预测中的应用,主要集中在基于图像数据和分子数据的预后预测。在图像数据方面,AI 融合了图像数据和临床数据,提升了预后预测的准确性;在分子数据方面,AI 挖掘了高维分子数据中潜在的重要信息,鉴定出潜在的治疗靶点。

1. 基于图像数据的血液肿瘤预后预测:目前,血液肿瘤的预后图像数据主要有 PET/CT 图像和病理图像等,基于深度学习的图像特征提取技术以及多模态融合技术正被应用于血液肿瘤的预后预测。Jiang 等^[38]利用深度学习技术从 PET 图像中提取的深度学习评分(DLS),开发了一种新的预后图像生物标志物。这些标志物在预测 PFS 和 OS 方面显示出显著相关性,DLS 训练集的 PFS 和 OS 的 C-index 分别为 0.866 和 0.835,在两个外部验证队列中,PFS 和 OS 的 C-index 分别为 0.760 和 0.770、0.748 和 0.766,均超过了传统的国际预后指数(IPI)临床模型,表明该多参数模型的有效性。Driessen 等^[57]利用使用三种治疗方案的 182 例复发/难治性经典霍奇金淋巴瘤(R/R cHL)患者的数据(113 例训练队列,69 例验证队列),基于¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(¹⁸F-FDG PET)影像和临床特征,采用 SUV4.0 方法进行分割,从¹⁸F-FDG PET 影像中提取代谢肿瘤体积(MTV)、所有病变距离之和(Spread)和肿瘤-肝脏 SUV_{mean} 的比值(TLR_{SUVmean})放射组学特征,并结合 B 症状和复发/难治状态临床特征,使用反向选择和逻辑回归算法,开发了一个预测 PFS 的预后模型。模型在训练队列和验证队列中的 AUC 分别为 0.81 (95% CI 0.805 ~ 0.814) 和 0.75 (95% CI 0.627 ~ 0.872),显著优于仅使用临床特征的模型(AUC 分别为 0.729 和 0.677, $P < 0.01$)。罗与等^[58]基于 90 例 NKTCL 患者的¹⁸F-FDG PET/CT 影像数据,开发了一种融合临床和影像组学特征的复合预后预测模型。该模型结合 PET 和 CT 图像特征及临床危险因素,用于预测患者的无事件生存期。结果显示,复合模型在训练组和验证组的 AUC 分别为 0.882、0.720,均高于单独的临床模型和影像组学模型。表明复合模型可以提供更全面的预后信息,为 NKTCL 患者提供了无创的风险分层工具,有助于个体化治疗。上述研究借助 AI 深度学习和多模态融合技术,在自动分割、特征提取以及预后分层等方面表现出色,能够较准确地预测 PFS 和 OS 等生存时间。

2. 基于分子数据的血液肿瘤预后预测:血液肿瘤预后的分子数据主要涵盖 RNA 测序、微阵列芯片等数据。AI 技术能够从上述数据中提取出基因表达和疾病进展相关的关键特征进而构建预后风险模型。Zamani-Ahmadmahmudi 等^[59]通过 SVM、对角线性判别分析(DLDA)、混合协变量分类模型(CCP)、贝叶斯混合协变量预测算法(BCC)、K 近邻算法(KNN)和最邻质心算法(NC)六种机器学习方法筛选出与 MM 生存显著相关的关键基因(CCT2、CKS1B、PRKDC、NONO 和 UBE2A)。基于这些基因,在 TCGA 的 MM RNA 测序数据集(MMRF-CoMMpass, $n = 412$)中训练了一个预后预测模型,并在五个独立数据集(GSE2658、GSE13624、GSE9782、GSE6477 和 GSE57317,包含 1 461 例 MM 病例)中进行了外部验证。结果显示,该方法筛选出的基因靶点能够稳健地区分低风险和高风险患者($P \leq 0.001$),并在预测能力上显著优于常规 MM 预后因素(如 β_2 -微球蛋白、白蛋白、年龄和性别)($P \leq 0.01$)。He 等^[39]收集来自 GEO 数据库的 412 例患者的 mRNA 数据和来自 TCGA 数据库的 47 例患者 mRNA

数据和临床数据,从 877 个与代谢相关的基因(MAG)通过单因素 Cox 回归分析筛选出 92 个预后相关候选 MAG。基于上述 MAG 通过聚类分析将患者分为两种与代谢相关的亚型,这两个亚型在预后和免疫微环境中差异显著。最后,通过 LASSO 回归选择了 14 个 MAG,并构建了预后风险模型,有效区分高低风险患者,并自动预测 DLBCL 患者的生存期。该模型在外部验证队列中 1、2、3 年 OS 率的 AUC 分别为 0.78、0.61 和 0.61,显示出模型的稳健性和有效性。Tang 等^[60]收集来自 GEO 数据库的 198 个正常样本和 2 322 个 AML 样本的基因芯片数据,先后进行差异表达分析、主成分分析、富集分析等得到 9 个细胞表面标志物,构建 AML 患者风险分层的预后模型,该模型在 GSE71014 验证集中预测 1、3、5 年 OS 率的 AUC 分别为 0.70、0.68 和 0.59,为预测 AML 患者的预后提供有价值的信息。上述研究通过利用 AI 对 RNA-Seq 和微阵列芯片等分子数据进行分析,鉴定新型分子标志和潜在治疗靶点,建立预后风险模型,成功识别出关键基因和高风险患者群体。

此外,利用 AI 技术,基于流式细胞术数据的分析,以及结合临床常规检测(如血液学和生化指标)与分子数据,构建的预后模型,为患者的风险分层和个性化治疗提供了支持^[61-62]。同时,AI 在图像、分子和多模态数据中的研究,进一步推动了血液肿瘤预后预测的发展。

四、总结

1. AI 在血液肿瘤精准诊疗领域应用的优势:

(1) AI 提升了血液肿瘤诊疗的准确性:从文献分析来看已有研究主要通过对图像数据和分子数据的处理,采用机器学习和深度学习,构建 AI 模型。研究普遍认为 AI 能够从医疗数据中提取有效信息,提升诊断和治疗的精准性^[32]。随着多模态技术的发展,融合了多模态数据的 AI 模型,能够结合多学科知识,深入解析基因组与表型的关联,提高诊断的全面性和准确性^[41,50]。

(2) AI 提高了血液肿瘤的诊疗效率:AI 驱动的 CDSS 能够提高诊疗效率,优化医疗流程。AI 能够快速处理和分析大量的医疗数据,提取其中的重要信息,为医师提供实时诊疗建议^[37,56],为患者提供及时的医疗服务。AI 的自动化数据分析和重复性任务处理能力减轻了医师的工作负担^[35],缩短诊断时间,并能评估治疗方案的安全性及有效性,降低不良反应风险。

(3) AI 提高了血液肿瘤的个性化诊疗能力:测序技术的发展产生了大量的分子数据,AI 通过深入挖掘不同肿瘤亚型细胞起源、转录特征和治疗反应方面的差异,能够鉴定新型分子标志和潜在治疗靶点,为精准诊疗提供了有力支持^[34,39]。同时,AI 通过对基因测序数据进行处理和分析,根据患者的基因组数据和其他生物学特征,结合临床数据挖掘靶点基因,制定个性化的诊断和治疗方案,实现个性化医疗和精准治疗^[52-53]。

2. AI 在血液肿瘤精准诊疗应用面临的问题:目前 AI 在血液肿瘤应用的主要问题是临床数据质量不高、模型算法可

解释性差以及临床实践应用不足。

AI 模型预测的准确性和科学性 with 数据的数量和质量关系密切。目前公开数据集少,不同机构缺少统一数据采集标准,研究采用的数据集多来自单中心,存在样本量小^[33]、代表性不够、不完整等问题,其中图像和临床数据更为稀缺。许多血液肿瘤是罕见疾病,其数据更加不足^[58],致使模型难以充分学习疾病特征,导致一定程度的选择偏倚,影响了 AI 模型应用的准确性和泛化能力。

随着血液肿瘤领域中多组学分子、医学影像和临床等高维数据的不断增加,深度学习算法已成为处理这些数据的核心工具,由于推理过程的不透明性,尤其是深度学习复杂的学习机制通常呈现出“黑箱”性质^[63],导致现有模型与疾病形成机理的结合不足,临床医师难以理解和解释其推理过程,从而对其结果保持谨慎态度,难以完全信赖。模型的可解释性差成为制约 AI 技术应用的瓶颈^[64]。

尽管 AI 在血液肿瘤的精准诊疗和预后预测中已有不少研究成果,但大多数模型的实践应用还相对缺乏,特别是大规模、多中心临床试验的验证还较少。虽然这些模型在实验环境中表现良好,但在实际临床诊疗中却难以取得同样出色的效果^[50]。此外, AI 在血液肿瘤领域缺乏系统化的全流程研究和应用框架,研究和应用的分散性阻碍了模型向临床应用的有效转化。

3. AI 在血液肿瘤精准诊疗应用中的发展趋势:随着研究的不断深入,临床数据采集标准的建立、融合多模态信息的精准诊疗、模型算法系统化的临床验证成为该领域未来的发展趋势。

针对不同血液肿瘤建立统一且共享的数据标准和数据库,有助于整合多机构、多模态数据,大幅拓展数据的覆盖范围,增加其多样性,尤其为罕见血液肿瘤提供强有力的支撑。全面统一的数据质量控制体系还可提高数据准确性,有效降低误诊和漏诊风险。

多模态融合技术是 AI 的重要组成部分,可有效解决单一模态无法捕捉复杂异质性的问题。随着测序技术的不断发展,空间转录组学、单细胞组学、表观基因组学等新的医疗数据不断涌现,融合多模态信息的 AI 技术,可更深入地理解复杂的基因组-表型关联,为血液肿瘤的精准诊疗和预后预测提供有力支持。

模型算法系统化的临床验证可有效提高 AI 模型的应用效果。通过多中心临床试验对模型的安全性、稳定性和泛化能力进行评估,以确保其在临床中的有效性。通过构建从 AI 模型研发到临床应用的全流程体系,借助持续的临床反馈与优化机制,实现模型的不断迭代更新,提升其可靠性,确保模型适用血液肿瘤中不同的患者群体和临床环境。

参考文献

[1] Yao L, Yin H, Hong M, et al. RNA methylation in hematological malignancies and its interactions with other epigenetic modifications [J]. *Leukemia*, 2021, 35 (5): 1243-1257. DOI: 10.1038/s41375-021-01225-1.

[2] Feng YD, Du J, Chen HL, et al. Characterization of stem cell landscape and assessing the stemness degree to aid clinical therapeutics in hematologic malignancies [J]. *Sci Rep*, 2024, 14 (1): 23743. DOI: 10.1038/s41598-024-74806-6.

[3] 张曦, 饶军. 血液肿瘤的精准诊治 [J]. *第三军医大学学报*, 2020, 42 (17): 1675-1680. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202008080.

Zhang X, Rao J. Precision diagnosis and treatment for hematological tumors [J]. *J Third Military Med Univer*, 2020, 42 (17): 1675-1680. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202008080.

[4] Tang L, Huang Z, Mei H, et al. Immunotherapy in hematologic malignancies: achievements, challenges and future prospects [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8 (1): 306. DOI: 10.1038/s41392-023-01521-5.

[5] 彭丽君, 糜坚青. 自噬在白血病中的作用及研究进展 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39 (1): 78-82. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.01.022.

Peng LJ, Mi JQ. Role of autophagy in leukemia and research progress [J]. *Chin J Hematol*, 2018, 39 (1): 78-82. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.01.022.

[6] Radtke AJ, Roschewski M. The follicular lymphoma tumor microenvironment at single-cell and spatial resolution [J]. *Blood*, 2024, 143 (12): 1069-1079. DOI: 10.1182/blood.2023020999.

[7] Kirsch BJ, Chang SJ, Betenbaugh MJ, et al. Non-Hodgkin Lymphoma Metabolism [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1311: 103-116. DOI: 10.1007/978-3-030-65768-0_7.

[8] Liu R, Gao Q, Foltz SM, et al. Co-evolution of tumor and immune cells during progression of multiple myeloma [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 2559. DOI: 10.1038/s41467-021-22804-x.

[9] Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17046. DOI: 10.1038/nrdp.2017.46.

[10] Xu Y, Liu X, Cao X, et al. Artificial intelligence: A powerful paradigm for scientific research [J]. *Innovation (Camb)*, 2021, 2 (4): 100179. DOI: 10.1016/j.xinn.2021.100179.

[11] Russell SJ, Norvig P. Artificial intelligence: a modern approach [M]. London: Pearson, 2016.

[12] Collins C, Denehy D, Conboy K, et al. Artificial intelligence in information systems research: A systematic literature review and research agenda [J]. *Int Inf Manage*, 2021: 60. DOI: 10.1016/j.ijinfomgt.2021.102383.

[13] 周志华. 机器学习 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2016.

Zhou ZH. *Machine Learning* [M]. Beijing: Tsinghua University Press, 2016.

[14] 李航. 机器学习方法 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2022.

Li H. *Machine Learning Method* [M]. Beijing: Tsinghua University Press, 2022.

[15] 郑远攀, 李广阳, 李晔. 深度学习在图像识别中的应用研究综述 [J]. *计算机工程与应用*, 2019, 55 (12): 20-36. DOI: 10.3778/j.issn.1002-8331.1903-0031.

Zheng YP, Li GY, Li Y. Survey of Application of Deep Learning in Image Recognition [J]. *Computer Engineering and Applications*, 2019, 55 (12): 20-36. DOI: 10.3778/j.issn.1002-8331.1903-0031.

[16] 侯一民, 周慧琼, 王政一. 深度学习在语音识别中的研究进展综述 [J]. *计算机应用研究*, 2017, 34 (8): 2241-2246. DOI: 10.3969/j.issn.1001-3695.2017.08.001.

Hou YM, Zhou HQ, Wang ZY. Overview of speech recognition

- based on deep learning[J]. *Application Research of Computers*, 2017, 34(8): 2241-2246. DOI: 10.3969/j.issn.1001-3695.2017.08.001.
- [17] 桂韬, 奚志恒, 郑锐, 等. 基于深度学习的自然语言处理鲁棒性研究综述[J]. *计算机学报*, 2024, 47(1): 90-112. DOI: 10.11897/SP.J.1016.2024.00090.
- Gui T, Xi ZH, Zheng R, et al. Recent Researches of Robustness in Natural Language Processing Based on Deep Neural Network[J]. *Chin J Comp*, 2024, 47(1): 90-112. Doi: 10.11897/SP.J.1016.2024.00090.
- [18] Birhane A, Kasirzadeh A, Leslie D, et al. Science in the age of large language models[J]. *Nature Reviews Physics*, 2023, 5(5): 277-280. DOI:10.1038/s42254-023-00581-4.
- [19] 任泽裕, 王振超, 柯尊旺, 等. 多模态数据融合综述[J]. *计算机工程与应用*, 2021, 57(18):49-64. DOI: 10.3778/j.issn.1002-8331.2104-0237.
- Ren ZY, Wang ZC, Ke ZW, et al. Survey of Multimodal Data Fusion[J]. *Computer Engineering and Applications*, 2021, 57(18): 49-64. DOI: 10.3778/j.issn.1002-8331.2104-0237.
- [20] LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning[J]. *Nature*, 2015, 521(7553):436-444. DOI: 10.1038/nature14539.
- [21] Boldú L, Merino A, Acevedo A, et al. A deep learning model (ALNet) for the diagnosis of acute leukaemia lineage using peripheral blood cell images[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2021, 202:105999. DOI: 10.1016/j.cmpb.2021.105999.
- [22] 刘思恒, 李佳, 彭贤贵, 等. 探索 Morpho 在多发性骨髓瘤 MRD 检测中的应用[J]. *重庆医科大学学报*, 2022, 47(8):948-952. DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003089.
- Liu SH, Li J, Peng XG, et al. Application of Morpho in the detection of minimal residual disease in multiple myeloma[J]. *J Chongqing Med Univer*, 2022, 47(8):948-952. DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003089.
- [23] Altuhaifa FA, Win KT, Su G. Predicting lung cancer survival based on clinical data using machine learning: A review[J]. *Comput Biol Med*, 2023, 165: 107338. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2023.107338.
- [24] Tran KA, Kondrashova O, Bradley A, et al. Deep learning in cancer diagnosis, prognosis and treatment selection[J]. *Genome Med*, 2021, 13(1):152. DOI: 10.1186/s13073-021-00968-x.
- [25] Liu H, Zou L, Xu N, et al. Deep learning radiomics based prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2024, 10(1): 22. DOI: 10.1038/s41523-024-00628-4.
- [26] Huemann Z, Lee C, Hu J, et al. Domain-adapted Large Language Models for Classifying Nuclear Medicine Reports[J]. *Radiol Artif Intell*, 2023, 5(6):e220281. DOI: 10.1148/ryai.220281.
- [27] Kumari A, Kumari A, Singh A, et al. Large Language Models in Hematology Case Solving: A Comparative Study of ChatGPT-3.5, Google Bard, and Microsoft Bing[J]. *Cureus*, 2023, 15(8): e43861. DOI: 10.7759/cureus.43861.
- [28] Thirunavukarasu AJ, Ting D, Elangovan K, et al. Large language models in medicine[J]. *Nat Med*, 2023, 29(8):1930-1940. DOI: 10.1038/s41591-023-02448-8.
- [29] Lam BD, Hussain Z, Acosta-Perez FA, et al. Evaluating Physician-AI Interaction for Multiple Myeloma Management: Paving the Path Towards Precision Oncology[J]. *Blood*, 2023, 142(Supplement 1):2281. DOI:10.1182/blood-2023-182421.
- [30] Voegeli J, Moreno D, Kryukov M, et al. Prognosis and Therapeutic Response Transfer Learning Model for Multiple Myeloma[J]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1): 1883. DOI: 10.1182/blood-2021-152566.
- [31] 朱骄锋, 郑霞萍, 李超, 等. 多发性骨髓瘤辅助决策系统的构建与临床应用[J]. *中国数字医学*, 2020, 15(12):61-64. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7571.2020.12.018.
- Zhu XF, Zheng XP, Li C, et al. Construction and Clinical Application of Assisted Decision-making System for Multiple Myeloma[J]. *Chin Digital Med*, 2020, 15(12): 61-64. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7571.2020.12.018.
- [32] Eckardt JN, Middeke JM, Riechert S, et al. Deep learning detects acute myeloid leukemia and predicts NPM1 mutation status from bone marrow smears[J]. *Leukemia*, 2022, 36(1):111-118. DOI: 10.1038/s41375-021-01408-w.
- [33] 李兰兰, 周颖, 林禹, 等. 基于多模态图像构建 CNN-ViT 模型在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤骨髓受累诊断中的应用[J]. *中国医学影像学杂志*, 2023, 31(4):390-394. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2023.04.018.
- Li LL, Zhou Y, Lin Y, et al. Marrow Involvement in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Application of CNN-ViT Fusion Model Based on Multimodal Images in the Diagnosis of Bone[J]. *Chin J Med Imaging*, 2023, 31(4):390-394. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2023.04.018.
- [34] Xiong J, Cui BW, Wang N, et al. Genomic and Transcriptomic Characterization of Natural Killer T Cell Lymphoma[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(3): 403-419. e6. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.02.005.
- [35] Jemaa S, Ounadjela S, Wang X, et al. Automated Lugano Metabolic Response Assessment in (18)F-Fluorodeoxyglucose-Avid Non-Hodgkin Lymphoma With Deep Learning on (18)F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(25):2966-2977. DOI: 10.1200/JCO.23.01978.
- [36] Shain KH, Hart D, Silva SA, et al. Reinforcement Learning to Optimize the Treatment of Multiple Myeloma[J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement 1):5511. DOI:10.1182/blood-2019-132234.
- [37] Lee K, Paek H, Huang LC, et al. SEETrials: Leveraging Large Language Models for Safety and Efficacy Extraction in Oncology Clinical Trials[J]. *Inform Med Unlocked*. 2024, 50:101589. DOI: 10.1016/j.imu.2024.101589.
- [38] Jiang C, Qian C, Jiang Z, et al. Robust deep learning-based PET prognostic imaging biomarker for DLBCL patients: a multicenter study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(13): 3949-3960. DOI: 10.1007/s00259-023-06405-y.
- [39] He J, Chen Z, Xue Q, et al. Identification of molecular subtypes and a novel prognostic model of diffuse large B-cell lymphoma based on a metabolism-associated gene signature[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1):186. DOI: 10.1186/s12967-022-03393-9.
- [40] Miyoshi H, Sato K, Kabeya Y, et al. Deep learning shows the capability of high-level computer-aided diagnosis in malignant lymphoma[J]. *Lab Invest*, 2020, 100(10): 1300-1310. DOI: 10.1038/s41374-020-0442-3.
- [41] Xia W, Hu B, Li H, et al. Deep Learning for Automatic Differential Diagnosis of Primary Central Nervous System Lymphoma and Glioblastoma: Multi-Parametric Magnetic Resonance Imaging Based Convolutional Neural Network Model[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2021, 54(3):880-887. DOI: 10.1002/jmri.27592.
- [42] 曲琳琳, 赵旭, 何亮, 等. 决策树赋能的血液分析结果智能审核规则的建立与验证[J]. *中华检验医学杂志*, 2024, 47(5):536-542. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20240219-00079.
- Qu LL, Zhao X, He L, et al. Decision tree-enabled establishment and validation of intelligent verification rules for blood analysis results[J]. *Chin J Lab Med*, 2024, 47(5): 536-542. DOI:

- 10.3760/cma.j.cn114452-20240219-00079.
- [43] 肖继刚, 王慧君, 蔡文宇, 等. 人工智能辅助骨髓细胞形态学分析在急性髓系白血病诊疗中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2023, 46(3):274-279. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20220928-00563.
- Xiao JG, Wang HJ, Cai WY, et al. Application of artificial intelligence assists bone marrow cytomorphology analysis in the diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia[J]. Chin J Lab Med, 2023, 46(3): 274-279. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20220928-00563.
- [44] 中华医学会血液学分会实验诊断学组. 人工智能辅助血细胞形态学检查的技术要求及其临床应用中国专家共识(2024年版)[J]. 中华血液学杂志, 2024, 45(4):330-338. DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20240217-00064.
- Laboratory Diagnosis Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the technical and clinical practice specifications of artificial intelligence assisted morphology examination of blood cells (2024)[J]. Chin J Hematol, 2024, 45(4):330-338. DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20240217-00064.
- [45] 白求恩精神研究会检验医学分会, 中华医学会检验医学分会血液体液学组, 中国医学装备协会检验医学分会基础检验设备学组. 人工智能辅助外周血细胞形态学检查的中国专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2023, 46(3): 243-258. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20221206-00718.
- Medical Laboratory Diagnostics Branch Society of Bethune Spiritual Research Association, Laboratory Medicine Committee of Chinese Association of Integrative Medicine, Hematology and Body Fluid Group. Chinese expert consensus on artificial intelligence assisted morphology examination of peripheral blood cells [J]. Chin J Lab Med, 2023, 46(3): 243-258. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20221206-00718.
- [46] Li J, Liang K, Song X. Logistic regression with adaptive sparse group lasso penalty and its application in acute leukemia diagnosis[J]. Comput Biol Med, 2022, 141:105154. DOI: 10.1016/j.compbimed.2021.105154.
- [47] Krali O, Marincevic-Zuniga Y, Arvidsson G, et al. Multimodal classification of molecular subtypes in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. NPJ Precis Oncol, 2023, 7(1):131. DOI: 10.1038/s41698-023-00479-5.
- [48] Lewis JE, Cooper L, Jaye DL, et al. Automated Deep Learning-Based Diagnosis and Molecular Characterization of Acute Myeloid Leukemia Using Flow Cytometry[J]. Mod Pathol, 2024, 37(1):100373. DOI: 10.1016/j.modpat.2023.100373.
- [49] Clichet V, Lebon D, Chapuis N, et al. Artificial intelligence to empower diagnosis of myelodysplastic syndromes by multiparametric flow cytometry[J]. Haematologica, 2023, 108(9):2435-2443. DOI: 10.3324/haematol.2022.282370.
- [50] Lee JH, Song GY, Lee J, et al. Prediction of immunochemotherapy response for diffuse large B-cell lymphoma using artificial intelligence digital pathology[J]. J Pathol Clin Res, 2024, 10(3):e12370. DOI: 10.1002/2056-4538.12370.
- [51] Ali OM, Nalawade SS, Xi Y, et al. A Radiomic Machine Learning Model to Predict Treatment Response to Methotrexate and Survival Outcomes in Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL)[J]. Blood, 2020, 136(Supplement 1):29-30. DOI:10.1182/blood-2020-141941.
- [52] Shen R, Fu D, Dong L, et al. Simplified algorithm for genetic subtyping in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1):145. DOI: 10.1038/s41392-023-01358-y.
- [53] Zhang MC, Tian S, Fu D, et al. Genetic subtype-guided immunochemotherapy in diffuse large B cell lymphoma: The randomized GUIDANCE-01 trial[J]. Cancer Cell, 2023, 41(10):1705-1716.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.09.004.
- [54] Kostopoulos G, Davrazos G, Kotsiantis S. Explainable Artificial Intelligence-Based Decision Support Systems: A Recent Review[J]. Electronics, 2024, 13(14): 2842. DOI: 10.3390/electronics13142842.
- [55] Kurnit KC, Dumbrava E, Litzenburger B, et al. Precision Oncology Decision Support: Current Approaches and Strategies for the Future[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(12):2719-2731. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2494.
- [56] Herishanu A. AI-Based Clinical Decision Support System for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) and Prediction of Treatment Efficiency[J]. Blood, 2022, 140(Supplement 1): 12393-12394. DOI:10.1182/blood-2022-159349.
- [57] Driessen J, Zwezerijnen G, Schöder H, et al. Prognostic model using 18F-FDG PET radiomics predicts progression-free survival in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma[J]. Blood Adv, 2023, 7(21): 6732-6743. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010404.
- [58] 罗与, 魏巍, 余璇, 等. 18F-FDG PET/CT 影像组学预测结外 NK/T 细胞淋巴瘤预后的价值[J]. 中国医学影像学杂志, 2024, 32(8): 780-786. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2024.08.005.
- Luo Y, Wei W, Yu X, et al. Prognostic Value of Extranodal NK/T-Cell Lymphoma Based on (18) F-FDG PET/CT Radiomics Features Combined with Clinical Factors[J]. Chin J Med Imaging, 2024, 32(8):780-786. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2024.08.005.
- [59] Zamani-Ahmadmhamudi M, Nassiri SM, Soltaninezhad F. Development of an RNA sequencing-based prognostic gene signature in multiple myeloma[J]. Br J Haematol, 2021, 192(2):310-321. DOI: 10.1111/bjh.16744.
- [60] Tang J, Luo L, Bosco B, et al. Identification of cell surface markers for acute myeloid leukemia prognosis based on multi-model analysis[J]. J Biomed Res, 2024, 38(4):397-412. DOI: 10.7555/JBR.38.20240065.
- [61] Eckardt JN, Röhlig C, Metzeler K, et al. Prediction of complete remission and survival in acute myeloid leukemia using supervised machine learning[J]. Haematologica, 2023, 108(3):690-704. DOI: 10.3324/haematol.2021.280027.
- [62] Hybel TE, Jensen SH, Rodrigues MA, et al. Imaging Flow Cytometry and Convolutional Neural Network-Based Classification Enable Discrimination of Hematopoietic and Leukemic Stem Cells in Acute Myeloid Leukemia[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(12):6465. DOI: 10.3390/ijms25126465.
- [63] Hassija V, Chamola V, Mahapatra A, et al. Interpreting Black-Box Models: A Review on Explainable Artificial Intelligence[J]. Cognitive Computation, 2024, 16(1):45-74. DOI:10.1007/s12559-023-10179-8.
- [64] Azuaje F. Artificial intelligence for precision oncology: beyond patient stratification[J]. NPJ Precis Oncol, 2019, 3: 6. DOI: 10.1038/s41698-019-0078-1.

(收稿日期:2024-10-22)

(本文编辑:刘爽)