

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023年7月27日 (27.07.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/137627 A1

- (51) 国际专利分类号:
G06V 20/69 (2022.01) G06V 10/77 (2022.01)
G06V 10/26 (2022.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2022/072760
- (22) 国际申请日: 2022年1月19日 (19.01.2022)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人: 深圳先进技术研究院 (SHENZHEN INSTITUTE OF ADVANCED TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号, Guangdong 518055 (CN)。
- (72) 发明人: 秦文健 (QIN, Wenjian); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号, Guangdong

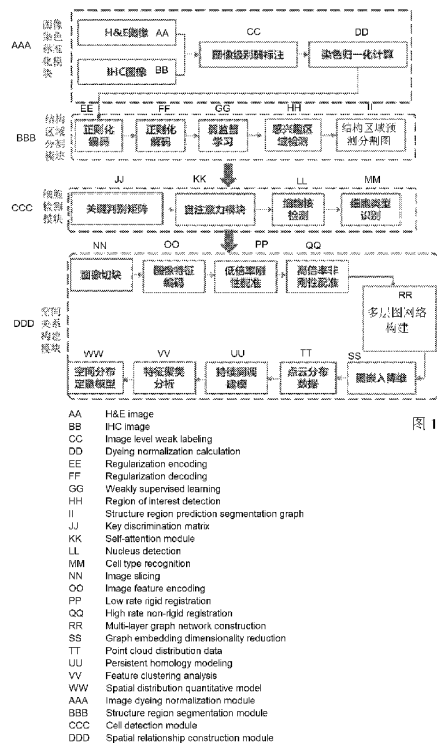
518055 (CN)。刁颂辉 (DIAO, Songhui); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号, Guangdong 518055 (CN)。何佳慧 (HE, Jiahui); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号, Guangdong 518055 (CN)。侯嘉馨 (HOU, Jiaxin); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号, Guangdong 518055 (CN)。

(74) 代理人: 北京市诚辉律师事务所 (BEIJING CHENGHUI LAW FIRM); 中国北京市朝阳区朝阳北路99号楼2单元905, Beijing 100123 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT,

(54) Title: TUMOR MICROENVIRONMENT SPATIAL RELATIONSHIP MODELING SYSTEM AND METHOD BASED ON DIGITAL PATHOLOGY IMAGE

(54) 发明名称: 基于数字病理图像的肿瘤微环境空间关系建模系统与方法



(57) Abstract: Disclosed in the present invention are a tumor microenvironment spatial relationship modeling system and method based on a digital pathology image. The system comprises an image dyeing normalization module, configured to determine a pixel distribution type of a pathology image to perform color normalization on the dyeing distribution change to obtain a dyeing normalization image; a structure region segmentation module, configured to detect a region of interest by using a weakly supervised deep learning model for the dyeing normalization image, and then segmenting to obtain a target structure region; a cell detection module, configured to extract information of various types of cells from the target structure region; and a spatial relationship construction module, configured to model a multi-layer network by using a multi-layer graph, to represent a co-spatial distribution among the various types of cells, and perform clustering analysis on the multi-layer graph to obtain a spatial distribution quantitative model. The present invention can accurately reveal the correlation between the intratumoral heterogeneity and the tumor microenvironment cell and tissue spatial distribution rule, thereby providing a new quantitative analysis idea for a tumor evolution mechanism.

(57) 摘要: 本发明公开一种基于数字病理图像的肿瘤微环境空间关系建模系统与方法。该系统包括: 图像染色标准化模块, 其用于确定病理图像的像素分布类型, 以对染色分布变化进行颜色标准化, 获得染色标准化图像; 结构区域分割模块, 其用于针对染色标准化图像, 利用弱监督深度学习模型检测感兴趣区域, 进而分割得到目标结构区域; 细胞检测模块, 其用于从目标结构区域提取多种类型的细胞信息; 空间关系构建模块, 其用于采用多层图建模多层网络来表征多种类型细胞之间的共空间分布, 并对多层图进行聚类分析, 得到空间分布定量模型。本发明能够准确揭示肿瘤内异质性与肿瘤微环境细胞和组织空间分布规律的关联性, 为肿瘤演化机制提供新的定量分析思路。

WO 2023/137627 A1

JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

基于数字病理图像的肿瘤微环境空间关系建模系统与方法

5 技术领域

本发明涉及医学图像处理技术领域，更具体地，涉及一种基于数字病理图像的肿瘤微环境空间关系建模系统与方法。

背景技术

10 肿瘤组织是由癌症细胞和周围非癌细胞(如基质细胞和淋巴细胞等)形成肿瘤微环境构成的复杂结构，其空间异质性非常复杂，虽然可以利用弱监督学习算法实现对数字病理图像中的癌细胞、淋巴细胞、基质细胞和其他类型细胞（如巨噬细胞、T 细胞或非鉴别细胞）的识别并定位出空间位置，然而现有方法由于仅靠简单的距离测量、细胞密度统计或聚类方式而
15 无法实现完全表达。此外，由于肿瘤微环境中的细胞种类丰富，目前利用图神经网络构建的细胞空间组织关系无法适用于同时对多种细胞类型空间组织分布进行全自动综合性的定量化分析。因此，有必要研究面向多细胞类型的多层网络拓扑聚类新方法。

肿瘤微环境控制着实体瘤的形成、发展、转移及耐药性的产生，它是
20 肿瘤细胞与间质细胞、免疫细胞等非肿瘤细胞和组织相互作用产生抗肿瘤免疫反应的结果，已有强有力的临床和实验证据支持肿瘤微环境在癌症进展和介导耐药中的重要。然而，复杂的解剖结构和局部微环境对代谢和免疫反应的关系还有待深入探索。病理学家常规的定性或半定量参数视觉检查很难捕捉到肿瘤与其微环境之间的相互作用，因此利用数字病理图像计
25 算分析来解密肿瘤微环境的特性，尤其是肿瘤内的空间异质性，不仅为解决肿瘤微环境分析难题提供了新的思维方式，更重要的是可以挖掘出癌症治疗相关的潜在生物标志物，从而为患者设计最合适的精准医学治疗方案。

随着数字病理全景成像和基于深度学习的病理图像处理算法的发展，计算病理不仅可以辅助病理医生以高通量，定量和客观的方式检查患者的

组织学数据，还能利用自动检测算法获得的各类细胞来构建肿瘤内的细胞空间关系图，联合空间分析方法实现对肿瘤治疗反应及预后的精准评估。最初基于数字病理的肿瘤微环境的空间分析研究工作通常采用聚类算法，将从数字病理图像中提取到的细胞特征进行空间定位和形态测量，来描述免疫细胞空间分布模式与疾病之间的关系。例如，首先利用卷积神经网络实现对肿瘤浸润性淋巴细胞（TIL）的识别和肿瘤坏死区域的分割，然后采用仿射聚类算法对浸润性淋巴细胞进行空间模式建模，进而提取相应的聚类特征描述 TIL 的空间模式，揭示了 TIL 模式与免疫亚型、肿瘤类型、免疫细胞碎片和患者生存之间的关系。还有一些研究采用欧几里得距离测量细胞分布密度来定量表示癌症与微环境成分之间的空间关系，探究其临床意义。这些研究表明，使用图像分析可以超越样本细胞计数，以空间距离为基础进行肿瘤微环境的空间分析。为了更好地利用高层次的空间分布信息，KunHuang 等人采用了基于 delaunay 三角化图对深度学习特征的拓扑空间建模，首先采用堆叠自编码网络学习细胞的高层次语义特征，然后利用 K-means 聚类获取细胞核的空间模式，最后通过边直方图统计方式证实了肾脏肿瘤微环境的空间拓扑特征与生存期显著关联，还验证了在生存预测方面，拓扑特征与临床特征和细胞形态特征相比具有更优越的性能。Guanghua Xiao 等人采用了基于细胞统计密度方式构建区域的空间组织图，使用深度卷积网络全自动识别细胞类型，最后计算 2 个空间分布的特征来预测肺癌患者的生存。

综上，肿瘤微环境十分复杂，并具有空间异质性，现有方法单靠简单距离测量、细胞统计或聚类方式无法做到完全表达，虽然最新研究尝试了利用图的方式构建空间组织关系，但是图的空间分析还是依靠人工提取图的邻节点连接数、边直方图等特征，只能对简单几种细胞相互关系进行分析。由于肿瘤微环境中的细胞种类丰富，目前的空间分析方法难以做到同时对多种类型成分（包括血管等结构，淋巴细胞，基质细胞等不同类型细胞）的空间组织分布进行全自动综合性的定量化分析。

发明内容

本发明的目的是克服上述现有技术的缺陷，提供一种基于数字病理图像的肿瘤微环境空间关系建模系统与amp;方法，是面向多细胞类型的多层网络拓扑聚类的新技术方案。

根据本发明的第一方面，提供一种基于数字病理图像的肿瘤微环境空间关系建模系统。该系统包括：

图像染色标准化模块：用于确定病理图像的像素分布类型，根据病理图像各像素的整体分布情况对染色分布变化进行颜色标准化，获得染色标准化图像；

结构区域分割模块：用于针对所述染色标准化图像，利用弱监督深度学习模型检测感兴趣区域，进而分割得到目标结构区域；

细胞检测模块：用于从获得的目标结构区域中提取多种类型的细胞信息；

空间关系构建模块：用于采用多层图建模多层网络来表征多种类型细胞之间的共空间分布，并对所述多层图进行聚类分析，得到空间分布定量模型，其中所述空间分布定量模型用于定量表征肿瘤细胞与肿瘤微环境相互之间的作用，所述多层图包含层内关系和层间相互作用，同层节点表示同一类型细胞，不同层之间的连接表示不同类型细胞或结构之间的空间连接关系。

根据本发明的第二方面，提供一种基于数字病理图像的肿瘤微环境空间关系建模方法。该方法包括以下步骤：

步骤 S1：确定病理图像的像素分布类型，根据病理图像各像素的整体分布情况对染色分布变化进行颜色标准化，获得染色标准化图像；

步骤 S2：针对所述染色标准化图像，利用弱监督深度学习模型检测感兴趣区域，进而分割得到目标结构区域；

步骤 S3：从获得的目标结构区域中提取多种类型的细胞信息；

步骤 S4：用于采用多层图建模多层网络来表征多种类型细胞之间的共空间分布，并对所述多层图进行聚类分析，得到空间分布定量模型，其中所述空间分布定量模型用于定量表征肿瘤细胞与肿瘤微环境相互之间的作用，所述多层图包含层内关系和层间相互作用，同层节点表示同一类型

细胞，不同层之间的连接表示不同类型细胞或结构之间的空间连接关系。

与现有技术相比，本发明的优点在于，由于肿瘤细胞种类的丰富性和空间异质性，肿瘤微环境多种成份同时与癌细胞之间存在很强的空间相关性，本发明提供构建肿瘤细胞与肿瘤微环境多成份的拓扑空间数学模型，
5 能够揭示肿瘤内异质性与肿瘤微环境细胞和组织空间分布规律的关联性，为肿瘤演化机制提供全新的定量化分析思路。

通过以下参照附图对本发明的示例性实施例的详细描述，本发明的其它特征及其优点将会变得清楚。

10 附图说明

被结合在说明书中并构成说明书的一部分的附图示出了本发明的实施例，并且连同其说明一起用于解释本发明的原理。

图 1 是根据本发明一个实施例的基于数字病理图像的肿瘤微环境空间关系建模系统的架构图；

15 图 2 是根据本发明一个实施例的基于数字病理图像的肿瘤微环境空间关系建模方法的流程图。

具体实施方式

现在将参照附图来详细描述本发明的各种示例性实施例。应注意到：
20 除非另外具体说明，否则在这些实施例中阐述的部件和步骤的相对布置、数字表达式和数值不限制本发明的范围。

以下对至少一个示例性实施例的描述实际上仅仅是说明性的，决不作为对本发明及其应用或使用的任何限制。

对于相关领域普通技术人员已知的技术、方法和设备可能不作详细讨论，但在适当情况下，所述技术、方法和设备应当被视为说明书的一部分。
25

在这里示出和讨论的所有例子中，任何具体值应被解释为仅仅是示例性的，而不是作为限制。因此，示例性实施例的其它例子可以具有不同的值。

应注意到：相似的标号和字母在下面的附图中表示类似项，因此，一

且某一项在一个附图中被定义，则在随后的附图中不需要对其进行进一步讨论。

参见图 1 所示，所提供的基于数字病理图像的肿瘤微环境空间关系建模系统包括图像染色标准化模块、结构区域分割模块、细胞检测模块和空间关系构建模块。其中染色标准化模块用于解决不同切片颜色分布不一致问题；结构区域分割模块用于结合病理图像多尺度成像特性，通过可正则化弱监督学习方法实现高分辨率下的病变区域和结构的分割；细胞检测模块用于对群集小目标各类型细胞进行检测和识别；空间关系构建模块用于通过图像配准算法实现免疫细胞类型的鉴别，并通过多层图网络构建多类型结构-细胞与肿瘤细胞之间的拓扑空间关系模型，实现肿瘤微环境量化分析。

在下文中将介绍各模块功能和具体实施例。

(1) 图像染色标准化模块

病理图像的染色像素分布通常符合高斯分布或偏正态分布，可采用基于分布模型的参数估计的自监督算法来确定，其中多元偏正态分布的概率密度函数(PDF)为：

$$\psi(\mathbf{x}; \boldsymbol{\theta}) = 2\phi_d(\mathbf{x}; \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma})\Phi\left(\boldsymbol{\lambda}^T \boldsymbol{\Sigma}^{-\frac{1}{2}}(\mathbf{x} - \boldsymbol{\mu})\right) \quad (1)$$

式中， $\boldsymbol{\theta} = (\boldsymbol{\mu}^T, \mathbf{a}^T, \boldsymbol{\lambda}^T)^T$ 为未知参数向量， \mathbf{a} 是矩阵 $\boldsymbol{\Sigma}$ 上三角部分的元素， $\boldsymbol{\Sigma}^{-\frac{1}{2}}$ 是一个对称矩阵的平方根， $\boldsymbol{\Sigma}^{-\frac{1}{2}}\boldsymbol{\Sigma}^{\frac{1}{2}} = \boldsymbol{\Sigma}^{-1}$ 。 $\phi_d(\cdot; \mathbf{u}, \boldsymbol{\Sigma})$ 为带有 $\boldsymbol{\mu}$ 均值向量的 d 变量高斯分布的 PDF 和协方差矩阵， (\cdot) 是指 $\phi_d(\cdot; \mathbf{u}, \boldsymbol{\Sigma})$ 为标准单变量高斯分布的累积分布函数。多元的混合高斯分布的概率密度函数为：

$$\varphi(\mathbf{x}) = \sum_{d=1}^D \pi_d \varphi(\mathbf{x}|d) = \sum_{d=1}^D \pi_d N(\mathbf{x}|\boldsymbol{\mu}_d, \boldsymbol{\Sigma}_d) \quad (2)$$

其中，参数 π_d 被称为混合系数（mixing coefficients）， $\sum_{d=1}^D \pi_d = 1$ 且 $0 \leq \pi_d \leq 1$ 。 $\pi_d = \varphi(d)$ 为选择的第 k 个分布的先验概率，密度 $N(\mathbf{x}|\boldsymbol{\mu}_d, \boldsymbol{\Sigma}_d) = \varphi(\mathbf{x}|d)$ 为给定第 k 个分布时 \mathbf{x} 的概率。

在一个实施例中，可采用雅克-贝拉检验（Jarque-Bera test）病理图像的像素进行实际分布模型类型确认，如基于像素数据的偏度和峰度进行检验，进一步对分布模型的参数进行求解时，可采用深度卷积的方法对模型的参数进行估计更新，从而得到病理图像各像素的整体分布情况，最终实

现待分析的图像通过染色分布变化模型进行颜色标准化。

由于不同厂家的保存液、染色剂和制片过程存在各种差异以及数字化扫描仪不同会导致病理图像的颜色显著变化，通过染色标准化可以解决因染色操作、染色条件或设备影像导致病理图像颜色分布不一致问题，从而改善后续分析识别的结果。

(2) 结构区域分割模块

结构区域分割模块通过多染色标准化图像依次进行正则化编码、正则化解码、弱监督学习、感兴趣区域检测等获得结构区域预约分割图。

具体地，对于构建弱监督分割模型，其中一个关键问题是利用有限的信息提取足够的关键特征编码，从而有效地辅助分割。根据图像级标签构建出数据中的关键区域的特征，去除不相关的冗余信息和噪声，将原有的数据信息抽象为两个大类的数据矩阵，目标结构信息为低秩矩阵，冗余及噪声信息为稀疏矩阵，分别对两个矩阵求解，最终得到目标结构数据的特征信息，将此方法用在多尺度病理图像分割模型上，并针对上述损失设计了正则化器来进行模型训练。例如，设图像为 I 及其标签为 Y ，设 $f_{\theta}(I)$ 为 θ 参数化的分割网络的输出，可使用联合正则化损失的卷积神经网络训练对应的优化问题，表示为：

$$\min_{\theta} \ell(f_{\theta}(I), Y) + \lambda \cdot R(f_{\theta}(I)) + \mu \cdot R(1 - f_{\theta}(I)) \quad (3)$$

其中， $\ell(S, Y)$ 是真实值与预测值之间的损失， $R(S)$ 是正则化损失，参数 $S = f_{\theta}(I) \in [0, 1]^{|Q| \times K}$ ，即网络生成的 K 通道的 softmax 分割结果， λ 和 μ 是设定的相应项权重参数。

为了将不同倍率下图像的特征信息融合进算法的学习过程中，模型的输入可融合多个倍率的图像信息，以实现高倍率下细胞、中低倍率组织的不同注意，从而充分考虑数据样本的特异性和通性，学习数据的关键特征。同时模拟临床病理医师的诊断流程，对不同倍率的图像特征予以不同的注意权重，以充分考虑各倍率图像下的数据特征。例如，相应的多倍率正则化损失的优化函数为：

$$\min_{\theta} \sum_d \ell(f_{\theta, \eta}(I_d), Y) + \lambda \cdot R(f_{\theta, \eta}(I_d)) + \mu \cdot R(1 - f_{\theta, \eta}(I_d)) \quad (4)$$

其中， I_d 表示 d 倍率下的图像输入， $f_{\theta, \eta}$ 表示在 θ 参数下、 η 的注意权

重下的特征计算；另外， η 主要由 $\text{Softmax}(f_\theta(I))$ 进行计算。通过深度卷积网络对上述参数进行学习并优化求解，具有高效的提取特征的能力，使得模型可以较好、较快得学习数据先验。

参数化模型完成学习后，根据识别的目标类别，通过对多个尺度的特征进行融合计算，得到加权类别激活映射图，经后处理后可得到目标组织和结构区域。

弱监督学习可使用更容易获得的真值标注替代逐像素的真值标注，从而降低了数据标注成本并提高了图像分割的效率。结构区域分割网络可使用 AlexNet、VGG、GoogleNet、ResNet 等多种类型，本发明对此不进行限制。

(3) 细胞检测模块

由于病理图像的大尺度性，在获得了癌症的感兴趣结构区域，以及传递了癌与非癌组织判别特性的关键特征之后（即关键判别矩阵，其根据不同类型图像的高维特征相对应矩阵的概率距离计算获得，且以肿瘤区域作为基准参考，即癌症的距离近，其他的距离远），需要从这一目标结构区域中提取不同类型的细胞信息，然而由于细胞的分布众多且占比小，算法是否能准确检测面临巨大的挑战。

在一个实施例中，根据细胞与结构本身的差异性和相关性，基于自注意力的变换网络实现对图像各细胞、结构的编码与解码计算，同时结合关键判别矩阵进行融合分析，具体如下：

首先，将经过卷积网络提取的系列特征图 X 转换为视觉标记（visual tokens） T ，表示为：

$$T = \text{SOFTMAX}_{HW}(XW_A)^T X \quad (5)$$

其中， $X \in \mathbb{R}^{HW \times C}$ ， W_A 为可学习的权重且 $W_A \in \mathbb{R}^{C \times L}$ ， $A \in \mathbb{R}^{HW \times L}$ ， H 、 W 、 C 分别代表的特征各向维度， L 代表视觉标记 T 的个数，且 $L \ll HW$ 。

在获得视觉标记 T 之后，利用自注意力变换进行 T 之间依赖关系的建模，并投射到正常特征图的维度，并结合前序的关键判别矩阵 G ，表示为：

$$X_{out} = X_{in} + \text{SOFTMAX}_L \left((X_{in} W_Q)(T W_K)^T \right) T + G \quad (6)$$

其中， X_{in} 表示多尺度病理图像肿瘤区域检测时获得的图像特征， X_{out}

表示细胞检测模块的最后输出结果， W_Q 和 W_K 分别为可学习的权重参数，构建完图像各特征关系之后进行大量数据学习，实现对不同类别的细胞、结构识别和定位。

(4) 空间关系构建模块

5 空间关系构建模块依次执行图像切块、图像特征编码、低倍率刚性配准、高倍率非刚性配准、多层图网络构建、图嵌入降维、获取点云分布数据、持续同调建模和特征聚类分析等过程，最终获得空间分布定量模型。以下重点说明多层图网络构建和特征聚类分析。

10 具体地，为了分析多类型细胞之间的共空间分布表达来定量表征肿瘤细胞与肿瘤微环境的相互之间的作用，在一个实施例中，采用多层图建模多层网络方式实现，多层图是带有权重的单层图邻接矩阵的一个集合，包含层内关系和层间相互作用。具体实现包括基于多层图构建的多层网络和针对多层网络的聚类计算，从而最终实现出肿瘤细胞与肿瘤微环境多成分之间的空间分布表达模型的构建。

15 1)、多层网络的空间高阶关系的建模

单层图网络定义为： $G = (V, E, \omega)$ ，其中 V 是节点的集合， $E \subset V \times V$ 是边的集合。图 G 中点的总数为 $n = |V|$ 。 $\omega: V \times V \mapsto \mathbb{R}$ 是一个边权重函数，边 $e_{uv} \in E$ 的权重表示为 ω_{uv} ，邻接矩阵 A 是一个对称矩阵，即 $A_{ij} = A_{ji}$ ，表示每个节点是否有连接关系，也就是不同类型细胞节点的信息。

20 根据基于单层图的定义，可以构建出多层网络 \mathcal{G} ， \mathcal{G} 由不重叠的 m 层组成，每一层都由邻接矩阵为 $A_i, i = 1, \dots, m$ 的加权图 G_i 建模。集合 $A = \{A_1, A_2, \dots, A_m\}$ 中的元素称为层内矩阵，表示单层内的连接，即层内连接。对于两个图之间联系的建模， G_k 和 G_l 以及它们的邻接矩阵可分别表示为， A_k 和 $A_l (k, l = 1, 2, \dots, m; k \neq l)$ ，其代表了两个相关图的节点之间一对一的对称内部连接。通过这种方式，可以获得一个跨层邻接矩阵的集合 $C_p = \{A_{l,k}, k \neq l\}$ ，表示不同层的节点之间的边， p 代表联系图的数量。

25 综上，一个多层网络 \mathcal{G} ，具有一个连接跨层节点的层间连接集合 $E_l(\mathcal{G})$ ，对于边 $(u, v) \in E_l(\mathcal{G})$ 有 $u \in V(G_k)$ 以及 $v \in V(G_l)$ ，且 $k \neq l$ 。定义的多层网络 \mathcal{G} 的超邻接矩阵具有一个块矩阵结构：

$$A = \begin{pmatrix} A_1 & \cdots & A_{1k} \cdots & A_{1m} \\ \vdots & \ddots & \vdots \ddots & \vdots \\ A_{l1} & \cdots & A_{k=l} \cdots & A_{lm} \\ \vdots & \ddots & \vdots \ddots & \vdots \\ A_{m1} & \cdots & A_{mk} \cdots & A_m \end{pmatrix}$$

集合A中的对角元素是层内矩阵，非对角元素 $A_{kl}(k, l = 1, 2, \dots, m; k \neq l)$ 表示将 G_k 层中节点与 G_l 层中节点连接起来的层间连接。在一个实施例中，定义同层节点表示同一类型细胞，不同层之间连接表示不同类型细胞或结构之间的空间连接关系。以血管结构和肿瘤细胞为例，细胞-结构层间关系的建立可以基于空间距离大小获得层间非对角元素 A_{kl} 的值，距离血管近的肿瘤或免疫细胞与结构层有强联系，反之有弱联系；对角元素是层内矩阵也是通过细胞之间欧氏距离来获取。

在构建完多层图网络后，考虑到从复杂网络中提取有意义的信息需要大量的计算和内存，为解决这两个问题，通过节点嵌入将网络转换到一个低维空间并保留其结构信息，例如采用图嵌入的方法实现降维。

2)、基于持续性图聚类的多层网络拓扑分析方法

为了从肿瘤微环境多细胞类型与癌细胞的节点嵌入中推理出肿瘤演化结论，需要对节点嵌入进行聚类计算。通过基于形状动力学形成簇，有助于发现具有相似模式的持久性节点簇，在一个实施例中，将拓扑数据分析（topological data analysis, TDA）的概念引入到复杂的多层网络拓扑分析中。

假设一个加权图 G ，如果选择一个阈值 $\epsilon_j > 0$ ，并只保留权重满足 $\omega_{uv} \leq \epsilon_j$ 的边，就能得到一个邻接矩阵为 $A_{uv} = \mathbb{1}_{\omega_{uv} \leq \epsilon_j}$ 的图 G_j 。如果将阈值改为 $\epsilon_1 < \epsilon_2 < \dots < \epsilon_n$ 得到图的分层嵌套序列 $G_1 \subseteq G_2 \subseteq \dots \subseteq G_n$ ，称为“网络过滤”。以广泛应用的单纯复形 Vietoris–Rips (VR) 复形为例，阈值 v_j 处的 VR 复形定义为 $VR_j = \{\sigma \subset V | \omega_{uv} \leq v_j, \text{ 对于所有的 } u, v \in \sigma\}$ 。借助于网络过滤，采用评估网络拓扑归纳的变化来检测大范围阈值 ϵ_j 上的持久性特征，其目标就是检测超过不同阈值 ϵ 的持久性特征，而这种持久性特征就是内在空间组织分布的特征。这种持续性图聚类算法能够获得更准确的聚类结果。

综上，目前大多数多层网络的聚类方法都是基于图谱分解将图嵌入到

欧几里德空间，并没有显式的考虑局部图几何和拓扑，而本发明实施例采用的多层网络聚类方法是从多分辨率记录的数据形状相似性的角度出发，在无监督的情况下对多层网络进行聚类计算。为了在演化相似尺度下量化多层网络的形状动力学，在聚类计算中引入了 TDA 的多透镜工具，其核心思想是如果两个点的局部邻域在所有分辨率尺度上形状相似，则它们之间的距离足够近，可以聚类为一个簇。因此，持续性图聚类利用了距离函数和点周围的局部空间信息，对于多层图网络可以获得更准确的聚类结果。

相应地，本发明还提供一种基于数字病理图像的肿瘤微环境空间关系建模方法，用于实现上述系统中各模块的功能。例如，该方法包括：步骤 S110，确定病理图像的像素分布类型，根据病理图像各像素的整体分布情况对染色分布变化进行颜色标准化，获得染色标准化图像；步骤 S120，针对所述染色标准化图像，利用弱监督深度学习模型检测感兴趣区域，进而分割得到目标结构区域；步骤 S130，从获得的目标结构区域中提取多种类型的细胞信息；步骤 S140，用于采用多层图建模多层网络来表征多种类型细胞之间的共空间分布，并对所述多层图进行聚类分析，得到空间分布定量模型。其中所述空间分布定量模型用于定量表征肿瘤细胞与肿瘤微环境相互之间的作用，所述多层图包含层内关系和层间相互作用，同层节点表示同一类型细胞，不同层之间的连接表示不同类型细胞或结构之间的空间连接关系。

综上所述，相对于现有技术，本发明至少具有以下技术效果：

1)、设计了基于可学习正则化约束编解码弱监督学习的多尺度病理图像快速计算方法，针对病理图像单张超十亿像素的计算困难和不同倍率尺度下的信息利用不完全的问题，结合弱监督思想和深度学习技术，无需依赖大规模数据标注并充分利用跨尺度信息，实现数字全景病理图像快速病变感兴趣区域的检测和细胞核准确定位。

2)、结合细胞与结构本身的差异性和相关性，采用自注意力变换网络实现各细胞、结构的编解码，从而实现了群集多类型小目标细胞的快速检测和准确识别。

3)、基于持续性图聚类的肿瘤微环境拓扑空间建模方法，进一步实

现病理诊断指标的定量化计算。常规的距离或统计方法难以实现对复杂的肿瘤微环境空间表达分析，本发明将拓扑数据分析的概念引入到复杂的多层网络聚类计算中，提出一种持续性图聚类的拓扑空间建模方法，揭示肿瘤内异质性与肿瘤微环境细胞和组织空间分布规律关联性，为肿瘤演化机制提供全新的定量化分析新思路。

本发明可以是系统、方法和/或计算机程序产品。计算机程序产品可以包括计算机可读存储介质，其上载有用于使处理器实现本发明的各个方面的计算机可读程序指令。

计算机可读存储介质可以是保持和存储由指令执行设备使用的指令的有形设备。计算机可读存储介质例如可以是但不限于电存储设备、磁存储设备、光存储设备、电磁存储设备、半导体存储设备或者上述的任意合适的组合。计算机可读存储介质的更具体的例子（非穷举的列表）包括：便携式计算机盘、硬盘、随机存取存储器（RAM）、只读存储器（ROM）、可擦式可编程只读存储器（EPROM 或闪存）、静态随机存取存储器（SRAM）、便携式压缩盘只读存储器（CD-ROM）、数字多功能盘（DVD）、记忆棒、软盘、机械编码设备、例如其上存储有指令的打孔卡或凹槽内凸起结构、以及上述的任意合适的组合。这里所使用的计算机可读存储介质不被解释为瞬时信号本身，诸如无线电波或者其他自由传播的电磁波、通过波导或其他传输媒介传播的电磁波（例如，通过光纤电缆的光脉冲）、或者通过电线传输的电信号。

这里所描述的计算机可读程序指令可以从计算机可读存储介质下载到各个计算/处理设备，或者通过网络、例如因特网、局域网、广域网和/或无线网下载到外部计算机或外部存储设备。网络可以包括铜传输电缆、光纤传输、无线传输、路由器、防火墙、交换机、网关计算机和/或边缘服务器。每个计算/处理设备中的网络适配卡或者网络接口从网络接收计算机可读程序指令，并转发该计算机可读程序指令，以供存储在各个计算/处理设备中的计算机可读存储介质中。

用于执行本发明操作的计算机程序指令可以是汇编指令、指令集架构（ISA）指令、机器指令、机器相关指令、微代码、固件指令、状态设置数

据、或者以一种或多种编程语言的任意组合编写的源代码或目标代码，所述编程语言包括面向对象的编程语言—诸如 Smalltalk、C++、Python 等，以及常规的过程式编程语言—诸如“C”语言或类似的编程语言。计算机可读程序指令可以完全地在用户计算机上执行、部分地在用户计算机上执行、
5 作为一个独立的软件包执行、部分在用户计算机上部分在远程计算机上执行、或者完全在远程计算机或服务器上执行。在涉及远程计算机的情形中，远程计算机可以通过任意种类的网络—包括局域网 (LAN) 或广域网 (WAN)—连接到用户计算机，或者，可以连接到外部计算机（例如利用因特网服务提供商来通过因特网连接）。在一些实施例中，通过利用计算机
10 可读程序指令的状态信息来个性化定制电子电路，例如可编程逻辑电路、现场可编程门阵列 (FPGA) 或可编程逻辑阵列 (PLA)，该电子电路可以执行计算机可读程序指令，从而实现本发明的各个方面。

这里参照根据本发明实施例的方法、装置（系统）和计算机程序产品的流程图和/或框图描述了本发明的各个方面。应当理解，流程图和/或框图的每个方框以及流程图和/或框图中各方框的组合，都可以由计算机可读程序指令实现。
15

这些计算机可读程序指令可以提供给通用计算机、专用计算机或其它可编程数据处理装置的处理器，从而生产出一种机器，使得这些指令在通过计算机或其它可编程数据处理装置的处理器执行时，产生了实现流程图和/或框图中的一个或多个方框中规定的功能/动作的装置。也可以把这些计算机可读程序指令存储在计算机可读存储介质中，这些指令使得计算机、
20 可编程数据处理装置和/或其他设备以特定方式工作，从而，存储有指令的计算机可读介质则包括一个制品，其包括实现流程图和/或框图中的一个或多个方框中规定的功能/动作的各个方面的指令。

也可以把计算机可读程序指令加载到计算机、其它可编程数据处理装置、或其它设备上，使得在计算机、其它可编程数据处理装置或其它设备上执行一系列操作步骤，以产生计算机实现的过程，从而使得在计算机、
25 其它可编程数据处理装置、或其它设备上执行的指令实现流程图和/或框图中的一个或多个方框中规定的功能/动作。

附图中的流程图和框图显示了根据本发明的多个实施例的系统、方法和计算机程序产品的可能实现的体系架构、功能和操作。在这点上，流程图或框图中的每个方框可以代表一个模块、程序段或指令的一部分，所述模块、程序段或指令的一部分包含一个或多个用于实现规定的逻辑功能的可执行指令。在有些作为替换的实现中，方框中所标注的功能也可以以不同于附图中所标注的顺序发生。例如，两个连续的方框实际上可以基本并行地执行，它们有时也可以按相反的顺序执行，这依所涉及的功能而定。也要注意的，框图和/或流程图中的每个方框、以及框图和/或流程图中的方框的组合，可以用执行规定的功能或动作的专用的基于硬件的系统来实现，或者可以用专用硬件与计算机指令的组合来实现。对于本领域技术人员来说公知的是，通过硬件方式实现、通过软件方式实现以及通过软件和硬件结合的方式实现都是等价的。

以上已经描述了本发明的各实施例，上述说明是示例性的，并非穷尽性的，并且也不限于所披露的各实施例。在不偏离所说明的各实施例的范围和精神的情况下，对于本技术领域的普通技术人员来说许多修改和变更都是显而易见的。本文中所用术语的选择，旨在最好地解释各实施例的原理、实际应用或对市场中的技术改进，或者使本技术领域的其它普通技术人员能理解本文披露的各实施例。本发明的范围由所附权利要求来限定。

权利要求书

1. 一种基于数字病理图像的肿瘤微环境空间关系建模系统，包括：

图像染色标准化模块：用于确定病理图像的像素分布类型，根据病理图像各像素的整体分布情况对染色分布变化进行颜色标准化，获得染色标
5 准化图像；

结构区域分割模块：用于针对所述染色标准化图像，利用弱监督深度学习模型检测感兴趣区域，进而分割得到目标结构区域；

细胞检测模块：用于从获得的目标结构区域中提取多种类型的细胞信息；

10 空间关系构建模块：用于采用多层图建模多层网络来表征多种类型细胞之间的共空间分布，并对所述多层图进行聚类分析，得到空间分布定量模型，其中所述空间分布定量模型用于定量表征肿瘤细胞与肿瘤微环境相互之间的作用，所述多层图包含层内关系和层间相互作用，同层节点表示同一类型细胞，不同层之间的连接表示不同类型细胞或结构之间的空间连
15 接关系。

2. 一种基于数字病理图像的肿瘤微环境空间关系建模方法，包括以下步骤：

步骤 S1：确定病理图像的像素分布类型，根据病理图像各像素的整体分布情况对染色分布变化进行颜色标准化，获得染色标准化图像；

20 步骤 S2：针对所述染色标准化图像，利用弱监督深度学习模型检测感兴趣区域，进而分割得到目标结构区域；

步骤 S3：从获得的目标结构区域中提取多种类型的细胞信息；

25 步骤 S4：用于采用多层图建模多层网络来表征多种类型细胞之间的共空间分布，并对所述多层图进行聚类分析，得到空间分布定量模型，其中所述空间分布定量模型用于定量表征肿瘤细胞与肿瘤微环境相互之间的作用，所述多层图包含层内关系和层间相互作用，同层节点表示同一类型细胞，不同层之间的连接表示不同类型细胞或结构之间的空间连接关系。

3. 根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于，所述弱监督深度学习模型的输入融合多个倍率的图像信息，并且训练过程采用多倍率正则化损失

作为优化目标，表示为：

$$\min_{\theta} \sum_d \ell(f_{\theta, \eta}(I_d), Y) + \lambda \cdot R(f_{\theta, \eta}(I_d)) + \mu \cdot R(1 - f_{\theta, \eta}(I_d))$$

其中， I_d 表示 d 倍率下的图像输入， $f_{\theta, \eta}$ 表示在 θ 参数下、 η 的注意力权重下的特征计算， η 根据 $\text{Softmax}(f_{\theta}(I))$ 进行计算， $\ell(S, Y)$ 是真实值与预测值之间的损失， $R(S)$ 是正则化损失，参数 $S = f_{\theta}(I) \in [0, 1]^{|\Omega| \times K}$ ， K 表示通道数， λ 和 μ 是设定的权重参数， I 表示图像， Y 表示图像对应的标签。

4. 根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于，步骤 S3 包括以下子步骤：

将所提取的目标结构区域的特征图 X 转换为视觉标记 T ；

利用自注意力变换进行 T 之间依赖关系的建模，并投射到正常特征图的维度，表示为：

$$X_{out} = X_{in} + \text{SOFTMAX}_L \left((X_{in} W_Q)(T W_K)^T \right) T + G$$

其中， G 是关键判别矩阵， W_Q 和 W_K 是权重参数， X_{in} 表示多尺度病理图像肿瘤区域检测时获得的图像特征， X_{out} 表示输出结果；

根据构建的图像各特征关系，通过数据学习，实现对不同类型细胞的识别和定位。

5. 根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于，所述多层图包括不重叠的 m 层，每一层都由邻接矩阵为 $A_i, i = 1, \dots, m$ 的加权图 G_i 建模，集合 $A = \{A_1, A_2, \dots, A_m\}$ 中的元素称为层内矩阵，表示层内连接；对于两个图之间联系的建模， G_k 和 G_l 以及它们的邻接矩阵分别表示为 A_k 和 A_l ，其代表了两个相关图的节点之间一对一的对称内部连接，跨层邻接矩阵的集合 $C_p = \{A_{l,k}, k \neq l\}$ ，表示不同层的节点之间的边， p 代表联系图的数量，其中， $k, l = 1, 2, \dots, m, k \neq l$ 。

6. 根据权利要求 5 所述的方法，其特征在于，对于由多层图构建的一个多层网络 \mathcal{G} ，具有一个连接跨层节点的层间连接集合 $E_l(\mathcal{G})$ ，对于边 $(u, v) \in E_l(\mathcal{G})$ 有 $u \in V(G_k)$ 以及 $v \in V(G_l)$ ，且 $k \neq l$ ，所述多层网络 \mathcal{G} 的超邻接矩阵具有一个块矩阵结构，表示为：

$$A = \begin{pmatrix} A_1 & \cdots & A_{1k} \cdots & A_{1m} \\ \vdots & \ddots & \vdots \ddots & \vdots \\ A_{l1} & \cdots & A_{k=l} \cdots & A_{lm} \\ \vdots & \ddots & \vdots \ddots & \vdots \\ A_{m1} & \cdots & A_{mk} \cdots & A_m \end{pmatrix}$$

其中，集合 A 中的对角元素是层内矩阵，非对角元素 $A_{kl}(k, l = 1, 2, \dots, m; k \neq l)$ 表示将 G_k 层中节点与 G_l 层中节点连接起来的层间连接。

7. 根据权利要求 6 所述的方法，其特征在于，对于层间连接，基于空间距离大小获得层间非对角元素 A_{kl} 的值，对于层内矩阵，通过细胞之间的欧氏距离获取对角元素的值。

8. 根据权利要求 5 所述的方法，其特征在于，还包括对所述多层网络采用图嵌入进行降维，并对降维后的多层网络根据两个点的局部邻域在所有分辨率尺度上的形状相似度进行聚类。

9. 根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于，所述病理图像的像素分布类型利用雅克-贝拉检验确定。

10. 一种计算机可读存储介质，其上存储有计算机程序，其中，该程序被处理器执行时实现根据权利要求 2 至 9 中任一项所述方法的步骤。

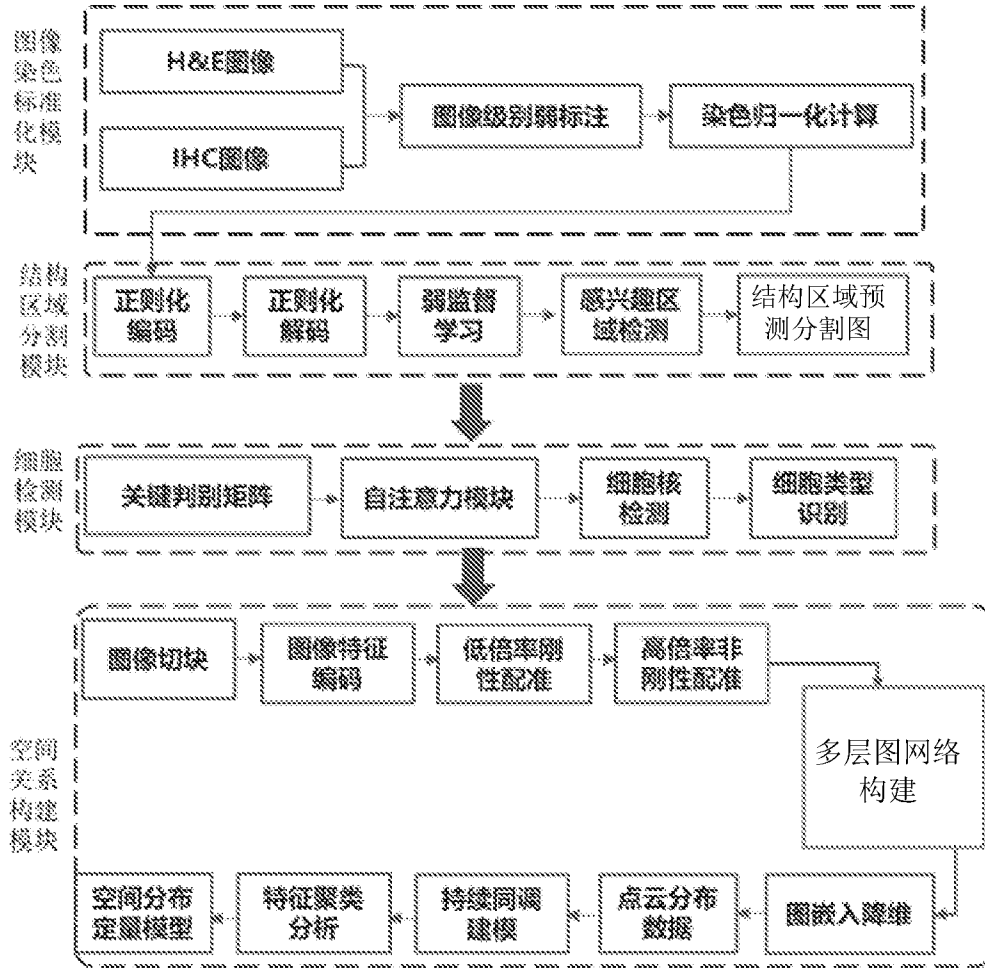


图 1

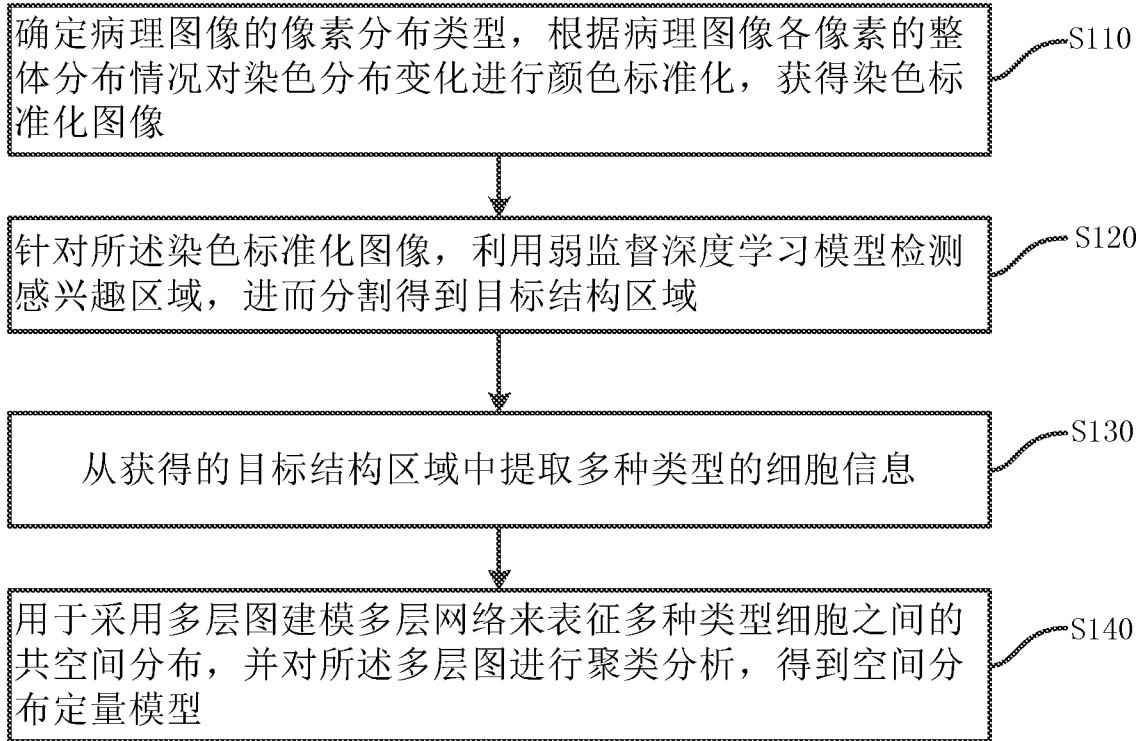


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/072760

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
G06V 20/69(2022.01)i; G06V 10/26(2022.01)i; G06V 10/77(2022.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G06V; G06F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, IEEE: 病理, 疾病, 病, 肿瘤, 癌症, 区域, 染色, 颜色, 像素, 标准化, 图像, 多层, 图, 网络, 空间, 细胞, 聚类, pathology, disease, tumor, cancer, area, stain, color, pixel, normalization, image, multilayer, map, network, space, cell, cluster		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 105550651 A (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 04 May 2016 (2016-05-04) description, paragraphs 0062-0117, and figures 1-4	1-10
A	CN 113591919 A (ZHONGSHAN HOSPITAL, FUDAN UNIVESITY) 02 November 2021 (2021-11-02) entire document	1-10
A	CN 113674252 A (SHANGHAI PENGGUAN BIOLOGICAL MEDICEINE TEC CO., LTD.) 19 November 2021 (2021-11-19) entire document	1-10
A	CN 111417958 A (VENTANA MEDICAL SYSTEMS, INC.) 14 July 2020 (2020-07-14) entire document	1-10
A	US 2018204085 A1 (UNIVERSITY OF PITTSBURGH-OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 19 July 2018 (2018-07-19) entire document	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 October 2022		Date of mailing of the international search report 21 October 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/072760

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	105550651	A	04 May 2016	None	
CN	113591919	A	02 November 2021	None	
CN	113674252	A	19 November 2021	None	
CN	111417958	A	14 July 2020	WO	2019110583 A1 13 June 2019
				JP	2021506022 A 18 February 2021
				US	2020342597 A1 29 October 2020
				EP	3721373 A1 14 October 2020
US	2018204085	A1	19 July 2018	CA	3021538 A1 15 December 2016
				US	2020279125 A1 03 September 2020
				EP	3308327 A1 18 April 2018
				JP	2018525707 A 06 September 2018
				WO	2016201186 A1 15 December 2016
				JP	2021039117 A 11 March 2021
				CN	107924457 A 17 April 2018
				HK	1254322 A0 19 July 2019
				CN	114463748 A 10 May 2022

<p>A. 主题的分类</p> <p>G06V 20/69(2022.01)i; G06V 10/26(2022.01)i; G06V 10/77(2022.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>G06V; G06F</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNKI, CNPAT, WPI, EPDOC, IEEE:病理, 疾病, 病, 肿瘤, 癌症, 区域, 染色, 颜色, 像素, 标准化, 图像, 多层, 图, 网络, 空间, 细胞, 聚类, pathology, disease, tumor, cancer, area, stain, color, pixel, normalization, image, multilayer, map, network, space, cell, cluster</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 105550651 A (中国科学院深圳先进技术研究院) 2016年5月4日 (2016 - 05 - 04) 说明书第0062-0117段、附图1-4</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 113591919 A (复旦大学附属中山医院) 2021年11月2日 (2021 - 11 - 02) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 113674252 A (上海鹏冠生物医药科技有限公司) 2021年11月19日 (2021 - 11 - 19) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 111417958 A (文塔纳医疗系统公司) 2020年7月14日 (2020 - 07 - 14) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2018204085 A1 (UNIVERSITY OF PITTSBURGH-OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 2018年7月19日 (2018 - 07 - 19) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 105550651 A (中国科学院深圳先进技术研究院) 2016年5月4日 (2016 - 05 - 04) 说明书第0062-0117段、附图1-4	1-10	A	CN 113591919 A (复旦大学附属中山医院) 2021年11月2日 (2021 - 11 - 02) 全文	1-10	A	CN 113674252 A (上海鹏冠生物医药科技有限公司) 2021年11月19日 (2021 - 11 - 19) 全文	1-10	A	CN 111417958 A (文塔纳医疗系统公司) 2020年7月14日 (2020 - 07 - 14) 全文	1-10	A	US 2018204085 A1 (UNIVERSITY OF PITTSBURGH-OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 2018年7月19日 (2018 - 07 - 19) 全文	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
A	CN 105550651 A (中国科学院深圳先进技术研究院) 2016年5月4日 (2016 - 05 - 04) 说明书第0062-0117段、附图1-4	1-10																		
A	CN 113591919 A (复旦大学附属中山医院) 2021年11月2日 (2021 - 11 - 02) 全文	1-10																		
A	CN 113674252 A (上海鹏冠生物医药科技有限公司) 2021年11月19日 (2021 - 11 - 19) 全文	1-10																		
A	CN 111417958 A (文塔纳医疗系统公司) 2020年7月14日 (2020 - 07 - 14) 全文	1-10																		
A	US 2018204085 A1 (UNIVERSITY OF PITTSBURGH-OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 2018年7月19日 (2018 - 07 - 19) 全文	1-10																		
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年10月8日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年10月21日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN)</p> <p>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>张雯</p> <p>电话号码 86-(10)-53961314</p>																		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/072760

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	105550651	A	2016年5月4日	无			
CN	113591919	A	2021年11月2日	无			
CN	113674252	A	2021年11月19日	无			
CN	111417958	A	2020年7月14日	WO	2019110583	A1	2019年6月13日
				JP	2021506022	A	2021年2月18日
				US	2020342597	A1	2020年10月29日
				EP	3721373	A1	2020年10月14日
US	2018204085	A1	2018年7月19日	CA	3021538	A1	2016年12月15日
				US	2020279125	A1	2020年9月3日
				EP	3308327	A1	2018年4月18日
				JP	2018525707	A	2018年9月6日
				WO	2016201186	A1	2016年12月15日
				JP	2021039117	A	2021年3月11日
				CN	107924457	A	2018年4月17日
				HK	1254322	A0	2019年7月19日
				CN	114463748	A	2022年5月10日