

深度学习在生物医学数据中的应用*

洪 浩 伯晓晨 李 非

(军事科学院军事医学研究院辐射医学研究所 北京 100850)

〔摘要〕 介绍深度学习方法常用模型结构,包括卷积神经网络和循环神经网络模型,总结目前生物医学数据分析中深度学习的最新应用情况,分析其在数据处理、模型构建和训练方法等方面共有问题的解决方法,指出深度学习方法应用于生物医学数据分析中仍需解决的问题。

〔关键词〕 深度学习;数据挖掘;卷积神经网络;循环神经网络;临床医学

〔中图分类号〕 R-056 〔文献标识码〕 A 〔DOI〕 10.3969/j.issn.1673-6036.2018.03.001

Application of Deep Learning in Biomedical Data HONG Hao, BO Xiao-chen, LI Fei, Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 100850, China

〔Abstract〕 The paper introduces structure of frequently-used models of deep learning method, including models of Convolutional Neural Network (CNN) and Recurrent Neural Network (RNN), summarizes the latest application of deep learning in biomedical data analysis at the moment, analyzes its solution to common problems in data processing, model building and training method, and points out the problems to be solved when deep learning is applied to biomedical data analysis.

〔Keywords〕 Deep learning; Data mining; Convolutional Neural Network (CNN); Recurrent Neural Network (RNN); Clinical medicine

1 引言

随着生物数据采集技术的快速发展,生物医学数据正以极快的速度积累,生物医学已经进入大数据时代。以组学数据为例,随着高通量组学技术(High-throughput Omics Technologies)的快速发

展,目前基因组数据的采集速度已经达到 Tb 级^[1]。不仅是基因组,转录组学、蛋白质组学、医学影像等数据量也正在急剧增长。同时随着信息技术的发展,目前有众多大型公开数据库供研究者使用,如美国国家生物技术信息中心(National Center of Biotechnology Information, NCBI)的基因组数据库 GenBank^[2]、蛋白质数据库 Uni-Prot^[3]、癌症基因组图谱计划 TCGA^[4]、细胞印记整合网络库 LINCS^[5]等。在大数据时代的背景下,研究者可以从前所未有的广度和深度来进行生物医学研究,一方面生物医学研究的一个重要趋势就是由假设驱动向数据驱动转变;另一方面新的可用数据也层出不穷地产生生物医学研究相关的新问题,这对人类探索生物体的分子机理、推动人类医疗事业的进步具有重大意义。但海量数据也带来巨大的挑战:其一生物医学

〔收稿日期〕 2018-03-20

〔作者简介〕 洪浩,博士研究生,发表论文 2 篇;通讯作者:伯晓晨,博士,研究员,博士生导师;通讯作者:李非,博士,副研究员。

〔基金项目〕 国家自然科学基金重点项目(项目编号:U1435222);深圳市科技计划项目(项目编号:JCYJ20170818110101726)。

大数据普遍具有数据维度高、计算复杂度高的特点，要求模型有更强的学习概括能力；其二生物学大数据来源多变，不同类型数据的处理方式复杂多变，多角度数据的整合分析对模型的特征提取能力要求很高。因此在生物大数据时代，统计分析方法和传统数据挖掘方法都面临着巨大挑战。

近年来深度学习方法在图像识别^[6]、自然语言处理^[7]等领域都获得巨大的成功。作为机器学习的重要方法之一，深度学习具有强大的特征学习及序列数据和图像数据的处理能力，非常适合处理生物医学数据分析所面临的问题，引起生物医学领域研究人员的广泛关注。深度学习方法从人工神经网络发展而来，目前的各类模型主要是对有标签数据的分类预测任务，典型代表 AlexNet^[6] 在 2012 年 ImageNet 百万图像分类竞赛中脱颖而出，证明其在大数据问题上的突出能力。此外深度学习还具有自动特征学习的特点，其模型结构中包含多个隐层，因此在训练过程中整合特征提取。深度学习模型与传统机器学习模型如支持向量机（Support Vector Machine, SVM）等相比更具灵活性，对诸如非定长序列数据、多分类任务等复杂问题都有直接的解决方案。本文首先阐述深度学习模型的基本原理，介绍两大重要深度学习模型，分别列举总结深度学习在医疗数据和生物数据分析中的各类应用，讨论对一般生物医学数据分析任务在实施深度学习模型过程中的常见问题和基本步骤，最后分析未来生物医学领域深度学习可能的应用场景和发展方向。

2 深度学习方法

2.1 常用模型结构概述

深度学习的前身是从神经科学出发的简单线性模型，在模拟脑功能的 MP 神经元模型^[8]启发下，早期的研究者们已经开发出人工神经网络（Artificial Neural Network, ANN）^[9]、受限玻尔兹曼机（Restricted Boltzmann Machine, RBM）^[10]和自动编码器（Auto - encoder, AE）^[11]等诸多神经网络模型。而目前深度学习这一术语已经超越神经科学的解释观点，开始诉诸于多层次组合这一更普遍的原

理。目前的深度学习包含多种模型，常用模型的结构，见图 1。在图 1 中归纳 4 种常用网络拓扑结构，其中自动编码器和受限玻尔兹曼机是早期的神经网络模型，两者为浅层模型，可以各自通过堆叠形成深度网络。即自动编码器通过堆叠构成栈式自动编码器（Stacked Auto - encoder, SAE）^[12]，受限玻尔兹曼机堆叠构成深度信念网络（Deep Belief Network, DBN）^[13]，两者都通过无监督逐层训练达到多隐层的网络训练，因此具有很好的特征提取效果。图 1 中还展示卷积神经网络（Convolutional Neural Network, CNN）^[14]的卷积操作原理和循环神经网络（Recurrent Neural Network, RNN）^[15]的基本运算单元。CNN 和 RNN 模型是深度学习应用中使用最广泛的两个模型，因此以下将以这两种深度学习模型为例，详细介绍深度模型的基本单元、构建过程和各自特点。

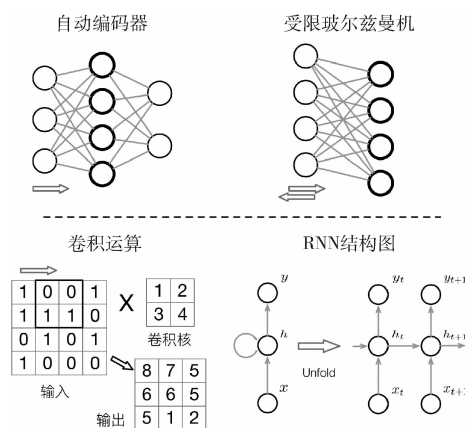


图 1 常见网络结构

注：4 个子图分别为自动编码器、限制玻尔兹曼机、卷积运算和循环神经网络单元 4 种深度学习模型的基本单元。

2.2 循环神经网络

循环神经网络是针对序列数据建模的深度学习模型，该模型在自然语言处理、语音识别等领域应用较广。图 1 的第 4 张图展示该网络的基本结构：模型对于某一时刻输入 x 经过隐层后得到输出 y ，将这样的单元重复利用（权值共享），在隐层中同时输出 h 作为下一时刻输入的一部分，便构成 RNN。因此 RNN 中模型每一次的输出均与上一次的输入有关，即网络会对序列信息进行记忆并影响当

前的输出，使模型能够利用序列上下文信息。同时 RNN 中基本单元重复的次数可以跟随序列的长度动态改变，完美适配序列数据的变长度输入的问题。RNN 模型采用随时间反向传播（Backpropagation Through Time, BPTT）算法^[16]训练，但模型在处理长序列问题时往往会遇到梯度消失或梯度爆炸^[17]。长短期记忆网络（Long - short Term Memory, LSTM）^[18]是 RNN 的改进版本，该模型在 RNN 中隐层的设计上更加复杂。其模型隐层结构，见图 2，LSTM 通过增加输入门限、遗忘门限和输出门限，使不同时期记忆信息的尺度动态变化，从而减轻上述问题。此外还有门循环单元（Gated Recurrent Unit, GRU）^[19]也为 RNN 中隐层的改进版本，GRU 相较于 LSTM 也更为简单，而目前 LSTM 是最常用的循环神经网络模型，其应用非常广泛。

2.3 卷积神经网络

卷积神经网络模型由 Lecun 等人^[14]提出，主要用于图像处理、图像识别等领域，如大规模图像识别深度学习网络 GoogleLeNet^[20]和 Adam^[21]等，CNN 的主要思想源于对猫视觉神经的研究^[22]，其中感受野原理的发现对 CNN 模型意义重大。CNN 的主要思

想在于多层堆叠、区域连接、权值共享和池化。CNN 模型的核心在于卷积层的运算，图 1 的第 3 张图展示卷积运算的基本原理，输入矩阵与卷积核（Kernel）进行卷积运算，得到的卷积结果捕捉数据的区域特征，同时还应用权值共享原理，大大减少模型的训练参数。图 3 展现一个标准 CNN 模型的网络架构，池化层将相邻的多个节点合并为一个节点来合并相似特征，进一步减少模型训练的参数。通过卷积层和池化层的堆叠，在模型末端加入多个全连接层（Full Connected Layer, FC Layer）和分类器便构成 CNN，最后用有监督的方式对 CNN 整体进行训练。

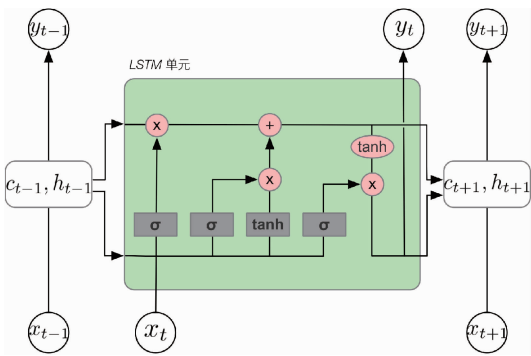


图2 基于 LSTM 的 RNN 模型

注：循环神经网络中，LSTM 单元的内部结构展示。

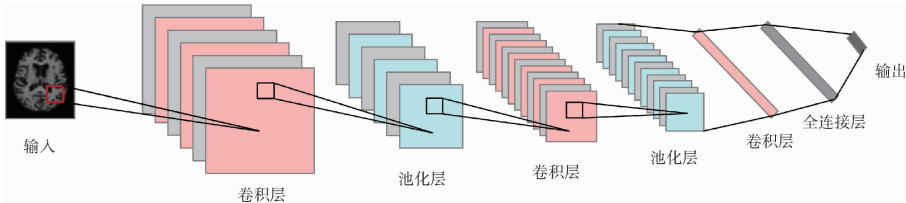


图3 卷积神经网络

注：卷积神经网络用于图像识别。

3 生物医学数据分析中的深度学习应用

3.1 概述

在可预期的将来深度学习方法将在生物医学研究领域中得到越来越广泛的应用。近年来

已有许多研究团队尝试将深度学习方法应用在生物医学数据分析处理中，为进一步的研究工作提供重要的指引。以下分别从医疗和生物数据两个方面简要介绍近年来深度学习应用方面的研究进展，生物医学数据分析中的深度学习应用，见表 1。

表 1 生物医学数据分析中的深度学习应用

类别	时间(年)	任务	所用模型
疾病诊断	2015	核性白内障分级 ^[24]	CNN + RNN
	2017	肾囊肿的识别 ^[23]	CNN
	2017	乳腺病变识别筛查 ^[25]	CNN (VGG16)
	2017	WMH 分级 ^[27-28]	CNN
医学图像处理	2012	有丝分裂细胞识别 ^[29]	CNN
医学数据建模	2017	血糖水平预测 ^[30]	LSTM
	2017	脑电图识别解码 ^[31]	CNN + RNN
	2017	面部表情分析 ^[32]	CNN (Inception V3)
蛋白质序列	2017	蛋白质序列预测 ^[35-36]	CNN + RNN
预测	2017	肽链设计 ^[33]	GRNN
3 代测序	2017	脉冲信号翻译 ^[37-38]	RNN/CNN + RNN
其他	2017	药物分子设计 ^[34]	GRNN
	2017	增强子的识别 ^[40]	GRU - BRNN
	2017	PPI 预测 ^[39]	SAE

3.2 医疗数据分析

3.2.1 概述 目前医疗数据分析中应用的方向主要分为 3 类：医学诊断、医学图像分析以及医学数据建模。分析使用的数据来源众多，如 CT 扫描图片、核磁共振成像（Magnetic Resonance Imaging, MRI）数据、乳房 X 光片、I 型糖尿病患者血糖数据、脑电图数据等。

3.2.2 具体应用 在疾病诊断中深度学习模型可基于患者数据建模预测异常病变和发病风险，进行疾病的辅助诊断，为医师提供参考，减轻医师负担的同时提升效率和诊断准确率。2017 年以色列特拉维夫大学的 Blau 等人^[23]将 CNN 模型应用到腹部 CT 扫描图像数据中，构建对肾囊肿的自动识别模型，对于 10 毫米直径以上的肾囊肿识别达到 84.3% 的准确率，该模型将用于放射科医生的辅助诊断工具。2015 年新加坡 Gao 等人^[24]结合使用 CNN 和 RNN 模型，基于眼部检查图像对核性白内障进行严重程度分级建模，深度学习方法的加入使模型打破该领域之前的记录。2017 年匈牙利的 Ribli 等人^[25]对乳房 X 光片数据进行乳腺病变的识别建模，利用 CNN 模型的 VGG16 网络^[26]构建一套乳腺病变

识别筛查工具，将其用于计算机辅助检测（Computer Aid Detection, CAD）系统中。在阿尔兹海默症（Alzheimer Diseases, AD）的诊断上也有众多应用，2017 年荷兰内梅亨大学的 Ghafoorian 等人^[27]和英国爱丁堡大学的 Rachmadi 等人^[28]各自利用 CNN 模型，基于脑部核磁共振成像数据构建脑白质高信号区域（White Matter Hyperintensities, WMH）的识别和分级，用于诊断阿尔兹海默症。医学图像产出巨大，其中包含大量信息，深度学习在图像处理领域的优异表现为医学图像的自动化处理提供新方法。医学图像分析的结果往往最终用于疾病诊断，但也存在非诊断目的的医学图像处理工作。如 2012 年瑞士 Cirezan 等人^[29]将 CNN 用于乳腺癌细胞图片中有丝分裂的自动寻找，该模型的准确率远远超过以往方法，赢得当年 ICPR 竞赛的冠军。医学数据建模相对于疾病诊断，场景更加复杂，好的建模会有广泛的应用，如对疾病监测和预防等都有帮助。2017 年美国俄亥俄大学的 Mirshekarian 等人^[30]利用基于 LSTM 的 RNN 模型，基于 5 位 I 型糖尿病患者 200 个时间点血糖水平数据，构建 I 型糖尿病患者的血糖预测模型。2017 年迈阿密大学的 Xie 等人^[31]结合 CNN 与 RNN 模型，对脑电图进行自动识

别并解码的建模。2018 年美国北卡罗莱纳州大学的 Tuttle 等人^[32]利用 Inception V3 卷积神经网络,构建小鼠表情识别与是否受到疼痛刺激的关联预测模型,可以达到 94% 的识别准确率。

3.3 生物数据分析

3.3.1 概述 生物数据与医学数据不同,生物数据中 DNA、RNA、蛋白质、药物等都可认为是序列数据,因此在生物数据分析中大多使用 RNN 模型。近年来最新研究主要集中在蛋白质序列结构预测、3 代测序数据的分析以及基因组学等其他分析领域。

3.3.2 具体应用 2017 年苏黎世联邦理工学院的 Müller 等人^[33]开发生成式循环神经网络 (Generative RNN),通过基于 LSTM 的生成式模型训练生成新肽链,训练结果表明 82% 的模型生成的螺旋抗菌肽都是有活性的(随机生成肽链仅 65% 有活性),此工作可以促进肽链库的构建。该课题组还利用此模型做药物数据的生成预测^[34],利用的数据是药物分子的 SMILES 字符序列化表示。2017 年波兰弗罗兹瓦夫理工大学的 Klukowski 等人^[35]利用 6 层的 CNN 模型对蛋白质的核磁共振谱 (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) 数据进行峰值的识别获取,最终预测图谱对应的肽链。模型的平均识别率在主链、侧链和 NOSEY 谱上分别为 0.959 6, 0.905 8 和 0.827 1,准确率远远超过目前已有的识别工具。而加拿大滑铁卢大学的 Tran 等人^[36]结合 CNN 模型和 RNN 模型开发出 DeepNovo 模型,利用蛋白质质谱数据,构建肽链从头测序模型。该模型在蛋白质序列预测上达到几乎 100% 的准确率。3 代测序技术是未来主要发展方向,对 3 代测序产生的电脉冲信号,2017 年 Boza 等人开发 DeepNano 工具^[37],将 3 代测序的电脉冲信号翻译为相应的碱基序列,该工具基于 RNN 模型开发,随后昆士兰大学的 Teng 等人又开发 Chiron 工具^[38],该工具功能、目的与 DeepNano 一样,但是模型构建中混合 CNN 与 RNN 模型,两者皆有不错的性能。此外 2017 年北京大學 Sun 等人^[39]利用蛋白质序列数据以及栈式自动编码器构建基于蛋白质序列的蛋白质相互作用 (Protein-protein Interaction, PPI) 的预测模型,该模型

10 折交叉验证的最优结果可以达到 97.19%。同年 Yang 等人^[40]利用基于 GRU 的双向 RNN 模型 (GRU-BRNN),对 DNA 序列中非编码功能的增强子进行识别,也获得不错的效果。

4 深度学习模型构建及训练

4.1 应用步骤

首先,当前的深度学习模型需要大数据的支撑,如果可训练数据较少可通过 AE 模型或者生成式对抗网络 (Generative Adversarial Networks, GAN)^[41]进行数据扩增 (Data Augmentation)。在模型构建过程中需要根据数据的特点选择合适的模型,如 CNN 适合图像识别任务,而 RNN 适合处理序列数据。同时对于复杂问题必要的模型组合使用也是十分必要,表 1 中的文献也有很多组合模型。在模型训练过程中深度学习模型的超参数明显多于传统模型,因此需要在训练过程中设置验证集来优化超参数。同时深度学习在小样本量数据集上容易过拟合,此时可以采用 Dropout 技术^[42]减小模型参数空间。对于一些通用模型使用其在其他领域已训练好的参数启动训练也是一个很好的策略,通过预训练参数的冷启动,可以极大地缩减模型训练时间,同时也对模型的性能有一定的提升。

4.2 工具使用

4.2.1 概述 深度学习模型需要大量的代码构建网络和训练过程,其中的运算过程主要包括线性代数、自动微分和最优化 3 个部分,代码复用率较高,因此业界提供多款深度学习框架,这些框架的使用可以极大方便研究人员开发利用深度学习模型,常用的 9 种深度学习框架,见表 2。涉及多种编程接口语言,基本可满足大多数使用需求。

4.2.2 框架分析 Neural Network Toolbox 是 Matlab 官方工具包,早期该工具以神经网络为主,近年来已经实现 CNN、RNN、AE 等常见深度学习模型。Theano 由蒙特利尔大学开发,其早期是一个可 GPU 加速的数值运算 Python 库,可用于定义、优化和计算数学表达式,后被广泛用于神经网络构建,

也有很多深度学习框架基于此软件库开发，如 Keras、Pylearn2 等。Caffe 最初由加州大学伯克利分校的贾扬清博士开发，初期主要实现 CNN 模型，被广泛应用在计算机视觉领域，目前其最新版本已经支持 RNN 模型。Deeplearning4j 是一款用 Java 实现的商用深度学习框架，与 Hadoop 和 Spark 紧密结合，运行效率高且支持大规模分布式运算。Torch 基于 Lua 语言开发，其运行速度快，也可用于移动操作系统上。Tensorflow 是谷歌公司的深度学习框架，目前使用广泛，并且该框架的 Tensorboard 工具为模型开发训练提供可视化工具，整套工具非常全面。Keras 是一个 2 次开发框架，其后台执行可基于 Theano 或者 Tensorflow，该工具包装简化常用的网络结构的代码，因此代码简洁，但同时拓展性有

所欠缺。MXnet 是 Cxxnet 框架的新一代框架，该框架目前由亚马逊公司支持，是使用亚马逊云计算服务的推荐框架，其语言接口众多，兼容性广。Pytorch 是由 Facebook 公司开发的新框架，近年来非常受欢迎，该框架语言简洁易读，其自动求导系统支持动态图模型，在模型设计过程中灵活高效。表 2 中的所有框架的最新版本均支持 GPU 加速以及分布式运算，可大大缩短模型训练时间。除 Pytorch 不支持 Windows 操作系统外，其余框架均支持 Linux、macOS、Windows3 大主流系统，甚至支持移动操作系统或可跨平台运行。另外大部分框架仍然在不断地版本迭代更新中，其功能支持也可能在不断完善。

表 2 9 种常用深度学习框架

框架名称	开发语言	语言接口	运行平台	首发时间(年)
Neural Network Toolbox	C, C++, Matlab	Matlab	Windows	-
Theano	Python	Python	跨平台	2011
Caffe	C++	Python, Matlab	Windows	2013
Deeplearning4j	C++, Java	Java, Scala, Clojure, Python, Kotlin	跨平台	2013
Torch	C, Lua	Lua, Lua JIT, C	Windows, Android, iOS	2013
Tensorflow	C++, Python	Python, C/C++, Java, Go, R	Windows	2015
Keras	Python	Python, R	Windows	2015
MXnet	C++	C++, Python, Julia, Matlab, Javascript, Go, R, Scala, Perl	Windows, AWS, Android, iOS, Javascript	2015
Pytorch	Python, C, CUDA	Python	Linux, macOS	2016

注：所有框架均支持 GPU 加速及分布式运算，且均支持 Linux 与 macOS 平台。

5 结语

目前深度学习在生物医学数据分析中已经有大量的应用，为生物医学大数据的发展提供一个可行的方向。但是其在应用到生物医学数据分析中时也存在一些问题。首先，深度学习的训练过程不易分析，对于模型在某个数据集上失效的情形，往往很难找到解释，而对于成功训练的模型，也很难对训练的中间过程做出解释。其次，目前深度学习模型往往需要大数据支持，虽然在大数据时代背景下，

但很多场景仍然是小数据，如个性化医疗场景以及单细胞测序数据，所以开发适合小样本学习的深度学习模型也是未来趋势。最后，生物数据往往难以标注，而深度学习模型目前都为有监督学习模型，针对样本标签较少或样本标签不准确的数据，开发弱监督学习的深度学习模型也非常重要。

参考文献

1 Van Dijk E L, Auger H, Jaszczyszyn Y, et al. Ten Years of Next – generation Sequencing Technology [J]. Trends in Genetics, 2014, 30 (9): 418 –426.

2 Wishart D S, Knox C, Guo A C, et al. DrugBank: a com-

- prehensive resource for in silico drug discovery and exploration [J]. *Nucleic Acids Research*, 2006, 34 (Suppl 1): D668 – D672.
- 3 Consortium U. UniProt: a hub for protein information [J]. *Nucleic Acids Research*, 2014, 43 (D1): D204 – D212.
 - 4 Tomczak K, Czerwińska P, Wiznerowicz M. The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge [J]. *Contemporary Oncology*, 2015, 19 (1A): A68.
 - 5 Duan Q, Flynn C, Niepel M, et al. LINCS Canvas Browser: interactive web app to query, browse and interrogate LINCS L1000 gene expression signatures [J]. *Nucleic Acids Research*, 2014, 42 (W1): W449 – W460.
 - 6 Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton G E. Imagenet Classification with Deep Convolutional Neural Networks [C]. Lake Tahoe, Nevada, USA: Proceedings of the Advances in Neural Information Processing Systems, 2014.
 - 7 Collobert R, Weston J. A Unified Architecture for Natural Language Processing: deep neural networks with multitask learning [C]. Helsinki, Finland: Proceedings of the 25th International Conference on Machine Learning, ACM, 2008.
 - 8 McCulloch W S, Pitts W. A Logical Calculus of the Ideas Immanent in Nervous Activity [J]. *The bulletin of mathematical biophysics*, 1943, 5 (4): 115 – 133.
 - 9 Hopfield J J. Artificial Neural Networks [J]. *IEEE Circuits and Devices Magazine*, 1988, 4 (5): 3 – 10.
 - 10 Hinton G E. Training Products of Experts by Minimizing Contrastive Divergence [J]. *Neural Computation*, 2002, 14 (8): 1771 – 1800.
 - 11 Bengio Y. Learning Deep Architectures for AI [J]. *Foundations and Trends® in Machine Learning*, 2009, 2 (1): 1 – 127.
 - 12 Bengio Y, Lamblin P, Popovici D, et al. Greedy Layer – wise Training of Deep Networks [C]. Vancouver, British Columbia, Canada: Proceedings of the Advances in Neural Information Processing Systems, 2008.
 - 13 Hinton G E, Osindero S, Teh Y – W. A Fast Learning Algorithm for Deep Belief Nets [J]. *Neural Computation*, 2006, 18 (7): 1527 – 1554.
 - 14 Lecun Y, Bottou L, Bengio Y, et al. Gradient – based Learning Applied to Document Recognition [J]. *Proceedings of the IEEE*, 1998, 86 (11): 2278 – 2324.
 - 15 El Hihi S, Bengio Y. Hierarchical Recurrent Neural Networks for Long – term Dependencies [C]. Denver, Colorado, USA: Proceedings of the Advances in Neural Information Processing Systems, 1997.
 - 16 Werbos P J. Backpropagation through Time: what it does and how to do it [J]. *Proceedings of the IEEE*, 1990, 78 (10): 1550 – 1560.
 - 17 Pascanu R, Mikolov T, Bengio Y. On the Difficulty of Training Recurrent Neural Networks [C]. Atlanta, USA: Proceedings of the International Conference on Machine Learning, 2013.
 - 18 Hochreiter S, Schmidhuber J. Long Short – term Memory [J]. *Neural Computation*, 1997, 9 (8): 1735 – 1780.
 - 19 Chung J, Gulcehre C, Cho K, et al. Empirical evaluation of gated recurrent neural networks on sequence modeling [J/OL]. [2017 – 10 – 01]. <https://arxiv.org/abs/1412.3555>.
 - 20 Szegedy C, Liu W, Jia Y, et al. Going Deeper with Convolutions [C]. Boston, USA: Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, 2015.
 - 21 Chilimbi T M, Suzue Y, Apacible J, et al. Project Adam: building an efficient and scalable deep learning training system [C]. Broomfield, Colorado, USA: Proceedings of the OSDI, 2014.
 - 22 Hubel D H, Wiesel T N. Receptive Fields, Binocular Interaction and Functional Architecture in the Cat's Visual Cortex [J]. *The Journal of physiology*, 1962, 160 (1): 106 – 154.
 - 23 Blau N, Klang E, Kiryati N, et al. Fully Automatic Detection of Renal Cysts in Abdominal CT Scans [J/OL]. [2017 – 10 – 01]. <https://doi.org/10.1007/s11548-018-1726-6>.
 - 24 Gao X, Lin S, Wong T Y. Automatic Feature Learning to Grade Nuclear Cataracts Based on Deep Learning [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2015, 62 (11): 2693 – 2701.
 - 25 Ribli D, Horváth A, Unger Z, et al. Detecting and Classifying Lesions in Mammograms with Deep Learning [J]. *Scientific Reports*, 2018, 8 (1): 4165.
 - 26 Simonyan K, Zisserman A. Very Deep Convolutional Networks for Large – scale Image Recognition [J/OL]. [2017 – 09 – 08]. <https://arxiv.org/abs/1409.1556>.
 - 27 Rachmadi M F, Valdés – Hernández M D C, Agan M L F, et al. Segmentation of White Matter Hyperintensities Using

- Convolutional Neural Networks with Global Spatial Information in Routine Clinical Brain MRI with None or Mild Vascular Pathology [J]. Computerized Medical Imaging and Graphics, 2018, 66 (6): 28–43.
- 28 Ghafoorian M, Karssemeijer N, Heskes T, et al. Location Sensitive Deep Convolutional Neural Networks for Segmentation of white Matter Hyperintensities [J]. Scientific Reports, 2017, 7 (1): 5110.
- 29 Cireşan D C, Giusti A, Gambardella L M, et al. Mitosis Detection in Breast Cancer Histology Images with Deep Neural Networks [C]. Nagoya, Japan: Proceedings of the International Conference on Medical Image Computing and Computer-assisted Intervention, 2013.
- 30 Mirshekarian S, Bunescu R, Marling C, et al. Using LSTMs to Learn Physiological Models of Blood Glucose Behavior [C]. Jeju, Korea: Proceedings of the Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2017 39th Annual International Conference of the IEEE, 2017.
- 31 Xie Z, Schwartz O, Prasad A. Decoding of Finger Trajectory from ECoG Using Deep Learning [J/OL]. [2017–10–01]. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aa9dbe>.
- 32 Tuttle A H, Molinaro M J, Jethwa J F, et al. A Deep Neural Network to Assess Spontaneous Pain from Mouse Facial Expressions [J/OL]. [2017–12–01]. <https://doi.org/10.1177/1744806918763658>.
- 33 Müller A T, Hiss J A, Schneider G. Recurrent Neural Network Model for Constructive Peptide Design [J]. Journal of Chemical Information and Modeling, 2018, 58 (2): 472–479.
- 34 Gupta A, Müller A T, Huisman B J, et al. Generative Recurrent Networks for De Novo Drug Design [J/OL]. [2017–12–01]. <https://doi.org/10.1002/minf.201700111>.
- 35 Klukowski P, Augoff M, Zi? ba M, et al. NMRNet: a deep learning approach to automated peak picking of protein NMR spectra [J/OL]. [2017–12–01]. <http://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/bty134>.
- 36 Tran N H, Zhang X, Xin L, et al. De Novo Peptide Sequencing by Deep Learning [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2017, 114 (31): 8247–8252.
- 37 Božić V, Brejová B, Vinař T. DeepNano: deep recurrent neural networks for base calling in MinION nanopore reads [J]. PloS one, 2017, 12 (6): e0178751.
- 38 Teng H, Hall M B, Duarte T, et al. Chiron: translating nanopore raw signal directly into nucleotide sequence using deep learning [J/OL]. [2017–12–01]. <https://doi.org/10.1101/179531>.
- 39 Sun T, Zhou B, Lai L, et al. Sequence-based Prediction of Protein Protein Interaction Using a Deep-Learning Algorithm [J]. BMC Bioinformatics, 2017, 18 (1): 277.
- 40 Yang B, Liu F, Ren C, et al. BiRen: predicting enhancers with a deep-learning-based model using the DNA sequence alone [J]. Bioinformatics, 2017, 33 (13): 1930–1936.
- 41 Goodfellow I, Pouget-Abadie J, Mirza M, et al. Generative Adversarial Nets [C]. Montreal, Quebec, Canada: Proceedings of the Advances in Neural Information Processing Systems, 2014.
- 42 Srivastava N, Hinton G, Krizhevsky A, et al. Dropout: a simple way to prevent neural networks from overfitting [J]. The Journal of Machine Learning Research, 2014, 15 (1): 1929–1958.

关于《医学信息学杂志》启用

“科技期刊学术不端文献检测系统”的启事

为了提高编辑部对于学术不端文献的辨别能力,端正学风,维护作者权益,《医学信息学杂志》已正式启用“科技期刊学术不端文献检测系统”,对来稿进行逐篇检查。该系统以《中国学术文献网络出版总库》为全文比对数据库,可检测抄袭与剽窃、伪造、篡改、不当署名、一稿多投等学术不端文献。如查出作者所投稿件存在上述学术不端行为,本刊将立即做退稿处理并予以警告。希望广大作者在论文撰写中保持严谨、谨慎、端正的态度,自觉抵制任何有损学术声誉的行为。

《医学信息学杂志》编辑部