

# 医学信息学中的深度学习相关应用研究\*

石磊 陈潇君 郭剑峰 陈宝定

(江苏大学附属医院 镇江 212001)

〔摘要〕 梳理深度学习在医学信息学中的一些应用案例,对深度神经网络、卷积神经网络、递归神经网络、改进神经网络原理、应用分别进行分析,介绍深度机器学习的发展方向。

〔关键词〕 深度学习;医学信息学;深度神经网络;卷积神经网络;递归神经网络;改进神经网络

〔中图分类号〕 R-056 〔文献标识码〕 A 〔DOI〕 10.3969/j.issn.1673-6036.2018.03.002

**Study on Deep Learning Related Applications in Medical Informatics** SHI Lei, CHEN Xiao-jun, GUO Jian-feng, CHEN Bao-ding, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, China

〔Abstract〕 The paper sorts out some application cases of deep learning in medical informatics, respectively analyzes the principles and application of Deep Neural Network (DNN), Convolutional Neural Network (CNN), Recurrent Neural Network (RNN) and Modified Neural Network (MNN), and introduces the development direction of deep machine learning.

〔Keywords〕 Deep learning; Medical informatics; Deep Neural Network (DNN); Convolutional Neural Network (CNN); Recurrent Neural Network (RNN); Modified Neural Network (MNN)

## 1 引言

大数据时代包括医学数据、图像、信号在内的各种形式的数据日益增多,如何将大量数据转化为有价值的信息变得越来越重要。大数据的智能化处理在生物以及医疗研究的巨大潜力已经引起了很多高科技公司的关注。IBM 公司为肿瘤诊断提供 Wat-

son 智能系统,运用算法分析病人医疗信息以协助临床医生制定相应的治疗方案<sup>[1]</sup>。在围棋游戏中采用深度神经网络算法,赢了多位国际知名九段围棋高手,获得巨大成功的谷歌 DeepMind 公司也深入医疗行业,编写高效的医疗辅助诊断系统<sup>[2]</sup>。2017 年 1 月国际著名期刊《自然》(Nature)刊登斯坦福大学的科学家采用深度学习的方法诊断皮肤癌,实验显示机器诊断准确率高于皮肤病专家<sup>[3]</sup>。

由于传统的机器学习算法一般无法处理海量数据,而深度学习是基于大数据的一种新型的机器学习方法,具有并行、分布式计算以及智能计算的功能。深度学习克服以前机器学习方法的局限性并且在不同领域中取得重大进展。医学信息学是一个广泛的研究领域,医生使用很多医学信息技术,如核磁共振(MRI)<sup>[4]</sup>,超声图像<sup>[5]</sup>,CT 影像<sup>[6]</sup>,正电子成像术(PET)<sup>[7]</sup>,肿瘤检测<sup>[8]</sup>等。图 1 展示了医学信息学主要深度学习方法的历史发展趋势,按

〔修回日期〕 2017-06-16

〔作者简介〕 石磊,助理工程师,发表论文 2 篇;通讯作者:陈潇君。

〔基金项目〕 国家自然科学基金(项目编号:61502206,61502208);江苏省普通高校研究生科研创新计划项目(项目编号:KYLX15\_1078);江苏大学附属医院新技术新项目(项目编号:xjs2016035)。

照神经网络 (Deep Neural Network, DNN)、卷积神经网络 (Convolutional Neural Network, CNN)、递归神经网络 (Recurrent Neural Network, RNN)、

改进神经网络 (Modified Neural Network, MNN) 类别分别介绍深度学习在医学信息学中的应用研究。

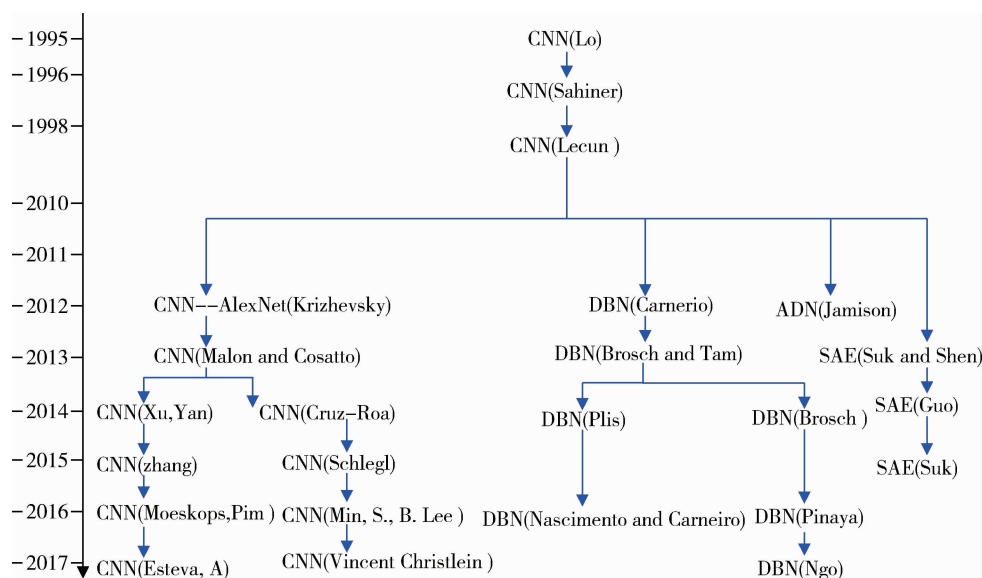


图 1 医学信息学主要深度学习方法的历史发展趋势

## 2 深度学习技术

### 2.1 原理

DNN 的基本结构由一个输入层、多个隐藏层、一个输出层组成，见图 2。其中输入单元  $x$ ，每层的 3 个隐藏层单元  $h_1, h_2, h_3$ ，和输出单元  $y$ 。计算过程为：输入初始数据给 DNN 初始层，网络的各层依次计算输出值，每一层的输入值都由上一层的输出值乘以当前层每个单元的权值向量得到加权数组成。应用非线性函数比如 S 型函数，双曲正切函数或者修正线性单元 (ReLU) 到加权总数计算层输出值。通过每层的计算，下一层的输出被转换为更加具体的特征，因此 DNN 的训练旨在优化权值向量来获得更准确的输出值。根据 DNN 中每层的使用类型和相应的深度学习方法，DNN 可以分为 3 类：多层感知器 (Multi-layer Perception, MLP)<sup>[9]</sup>，稀疏模式自动编码 (Space Auto Encoder, SAE)<sup>[10]</sup> 和深度信念网络 (Deep Belief Network, DBN)<sup>[11]</sup>。

MLP 依据传统人工神经网络原理，具有多层堆积结构，使用随机初始化参数，用反向传播法和随机梯度下降法 (SGD) 来训练标记数据的全监督学习方式。由于训练方法需要优化高维参数空间，所以只有具有大量的标记数据时才可以使用 MLP 方法。

SAE 和 DBN 分别利用 AE 和 RBM 作为模型的构造方法。与 MLP 的区别在于训练采用无监督前期训练和监督式微调两个阶段完成。SAE 和 DBN 的前期无监督逐层训练过程将第一隐藏层中输入单元  $x$  和隐藏单元  $h_1$  之间的训练权重矩阵  $W_1$  作为 RBM， $W_1$  训练完成后，另一个隐藏层被堆叠，在  $h_1$  层得到隐藏单元  $h_1$  和  $h_2$  之间的训练权重矩阵  $W_2$ ，将  $W_2$  作为 RBM，重复该过程直到完成所有层的训练，见图 3。在监督微调阶段，一个输出层分类器被堆叠，通过有标记的数据再训练来优化整个神经网络。SAE 和 DBN 都是利用无标记的数据而且可以防止过度拟合，即使标记数据不充足，依然能够得到正则化的结果。

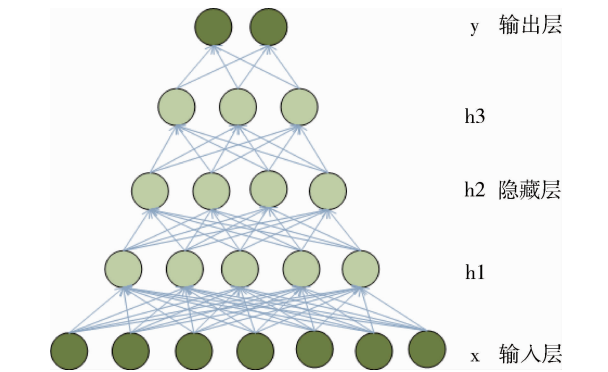


图 2 DNN 的基本结构

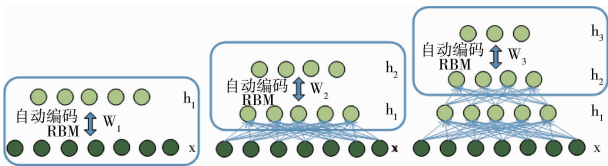


图 3 SAE 和 DBN 训练过程

2.2 应用

在医学信息学方面 DNN 已经应用到了很多方面，包括异常分类、命名实体识别、图像识别、大脑解码，用于处理各种来源和分辨率的图像。其中主要的一些应用是：在脑核磁共振上应用 DBN 将精神分裂者进行分类，利用 SAE 从组织病理原理影像中进行细胞核检测，采用类似于手写数字图像识别的技术，不需要分析图像，而间接采用 DBN 分析患者的核磁共振图片并将数字图像进行分类，利用 DBN 来对左右手运动图像进行分类，将 DBN 应用到了 EGG 信号以分辨正常或者不正常波动，在原始 EEG 信号上利用 DBN 分析了单长波形异常并提取特征作为输入信号，利用 DBN 诊断阿尔茨海默氏病，还有基于深度神经网络模型的低频子带融合策略实现多聚焦医学图像融合方法。

2.3 发展方向

DNN 适用于分析高维数据的内在关联关系，对复杂高维生物信息数据，采用 DNN 的方法可以进行多元化分析。目前存在的问题是，尽管 DNN 可以从数据中获取层次特征，但依赖于人工设定特征，而不能采用原始特征作为输入，所以需要研究

采用自适应的原始数据编码方式，使 DNN 可以从原始数据形式中自动提取合适特征。

3 卷积神经网络

3.1 卷积神经网络原理

CNN 用来处理多数组类型的数据，尤其是二维图像类似于大脑的视觉皮层工作原理。在视觉皮层中，存在两种基本类型的细胞：简单细胞和复杂细胞。简单细胞最大程度响应视觉刺激子区域的原始模式，复杂细胞将来自简单细胞中的特征整合到一起并识别为复杂的特征。视觉皮层的是一个强大和自然的视觉处理系统，CNN 采用 3 个核心技术来实现它的工作原理：局部连通性，位置不变性和局部转型不变性<sup>[12]</sup>。CNN 的基本结构由卷积层，非线性层和池化层组成。卷积层为处理相关子区域数据，通过计算局部数值特征和过滤器的权重向量的卷积滤波来获得特征映射的局部加权总和组，通过减少学习的参数数量，重复应用过滤器，以提高训练效率；非线性层主要功能是增加特征映射的非线性属性；池化层主要进行特征映射非重叠区域的最大或平均二次采样，非重叠二次采样使 CNN 能够处理语义相似的特征并聚合局部特征以形成复杂特征，见图 4。

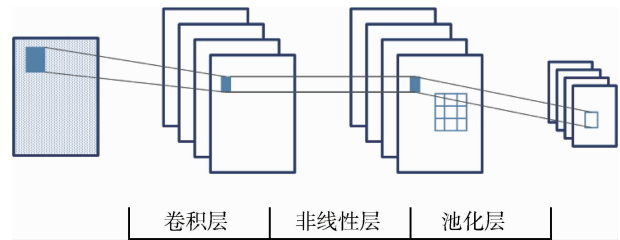


图 4 CNN 的基本结构

3.2 应用

卷积神经网络在医学信息学领域有大量的研究成果。在图像分类领域主要方法有：在 CT 图像数据集上应用 CNN 来对硬化转移，淋巴结和大肠息肉进行分类；使用 CNN 对乳腺癌病理图像进行有丝分裂的检测，实现对癌症的筛查和评估。使用食管癌的 PET 图像来预测新辅助化疗法的反应。CNN 在图

像分割领域主要方法有：采用 CNN 对细胞壁，细胞液，核膜，细胞核和细胞显微图像的外介质逐像素分割；采用局部和全局上下文特征级联 CNN 架构对核磁共振影像的脑瘤进行分割。CNN 在图像识别领域主要方法有：采用 CNN 在 CT 图像中识别人体解剖结构；基于 CNN 的手指关节检测系统；采用卷积神经网络识别 CT 和 MRI 文件中的肝肿瘤。在国内研究领域也有一些应用：基于多尺度卷积神经网络的磁共振成像脑肿瘤分割技术<sup>[13]</sup>；采用深度卷积神经网络分析乳腺病理图像<sup>[14]</sup>；采用随机森林和卷积神经网络分割神经细胞图像<sup>[15]</sup>；将 MRI 多模态信息与 3D - CNNs 结合提取图像特征分割脑肿瘤<sup>[16]</sup>。

### 3.3 发展方向

CNN 具有分析图像空间的强大能力，迄今为止 CNN 的大部分研究都集中在基础影像学，而有一些可以转换成空间信息的多维数据，如时间或频率向量，也可以参与到 CNN 模型分析中，因此 CNN 在医学信息学领域具有巨大潜力并且对未来产生重大影响。

## 4 递归神经网络

### 4.1 原理

RNN 的目的是用来处理序列信息，具有循环连接的基本结构。在循环连接的隐藏单元进行递归计算，依次处理输入数据，存储上一层的信息在状态向量的隐藏单元中，使用该向量并计算上一层的输出作为当前层的输入。RNN 模型包括一个输入单元  $x$ ，一个隐藏单元  $h$ ，和一个输出单元  $y$ ，采用循环连接计算方式从隐藏单元的上一层得到输入值及当前步骤的输入单元，然后采用递归计算， $h_t$  从  $x_t$  和  $h_{t-1}$  得到输入值，然后将计算结果传给  $y_t$  和  $h_{t+1}$ <sup>[17]</sup>，见图 5。由于不同时间序列中的输入都会影响当前层的输出，双向的递归神经网络（Bi-directional Recurrent Neural Network, BRNN），见图 6，得到了广泛的应用。该方法每一步包含两个隐藏单元： $\vec{h}_t$  和  $\overleftarrow{h}_t$ 。 $\vec{h}_t$  从  $x_t$  和  $\vec{h}_{t-1}$  接受上层输入， $\overleftarrow{h}_t$  从  $x_t$  和  $\overleftarrow{h}_{t+1}$  接收下层输入，隐藏单元得到的数值传给  $y_t$ 。改进的 RNN 方法采用复杂感知机隐藏单元实现更

繁复的任务，如 LSTM 或者 GRU，RNN 成功地应用在了很多领域。

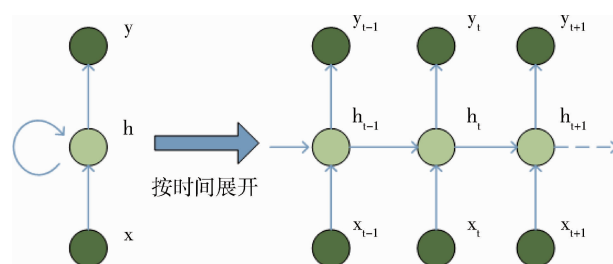


图 5 RNN 的基本结构

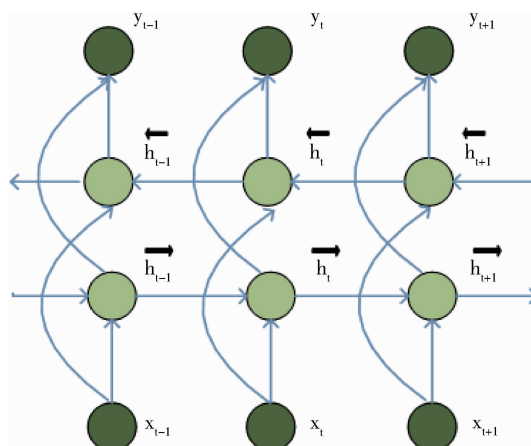


图 6 BRNN 的基本结构

### 4.2 应用

医学信息一般认为是点阵信息或者空间信息而不是序列信息，大多数研究选择方法时都会考虑用 DNN 或者 CNN，而不是 RNN。然而仍然有一些研究尝试用改进后的 RNN 结构处理医学信息数据，如 MD - RNN。EEG 信号是自然数据序列，适用于 RNN 方法处理，相关研究成果有：采用感知机 RNN 预测癫痫；采用 LSTM 对 EEG 数据的功率谱特征分析，实现失效检测；采用改进型内部递归神经网络应用在 QSAR 中。

### 4.3 发展方向

虽然跟 DNN 和 CNN 相比，RNN 在医学信息学中的研究处于初期阶段，但是它分析序列信息的能力在医学数值信息处理的典型序列数据研究方面具有很好的前景，如分析由多个序列图片组成的动态 CT 和 MRI。



5 改进神经网络

5.1 原理

MNN 是指对 DNN, CNN 和 RNN 改进后的深度学习架构。本文列举 3 种 MNN 架构 DST – NN, MD – RNN 和 CAE<sup>[18]</sup> 以及在医学信息学中的应用。

5.1.1 DST – NN 通过逐步细化来学习多维输出目标，其基本结构由多维隐藏层组成。这个结构的关键步骤是逐步细化数据，每一层的局部关联是由空间特征和临时特征两种输入特征构成，空间特征是原始输入，在每一层都不会改变，临时特性通过每一层之后逐步改变；使用下一层同坐标的相邻隐藏单元来逐步展现局部相关性，以计算当前层的每一个隐藏单元，第 1 层不参与计算。记号  $h_{i,j}^k$  代表在 (i, j) 坐标中的第 k 个隐藏层，为进行逐步细化，相邻单元的  $h_{i,j}^k$  使用输入单元 X 来计算  $h_{i,j}^{k+1}$ ，见图 7。

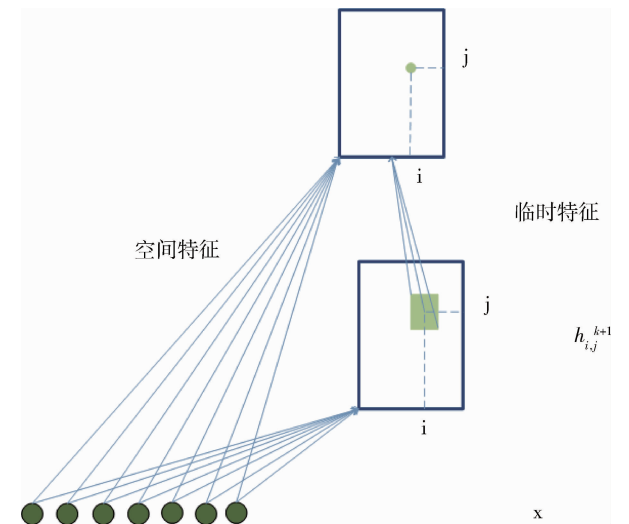


图 7 DST – NN 的基本结构

5.1.2 MD – RNN 主要目标是通过把非序列化数据转换成序列化数据而应用 RNN 处理非序列化多维数据的技术。如将二维数据转换成水平和垂直的序列化数据组。采用在一维数据中双向使用上下文的 BRNN 方法，MD – RNN 在多维数据的所有方向上使用上下文结构，动态处理数据上下文顺序，进

一步对隐藏层中隐藏单元的计算，将隐藏单元和单个输出层连接。MD – RNN 的基本结构，见图 8，它包含 4 组二维隐藏单元，每一个反映不同的上下文，组一上下文中的 (i,j) 隐藏单元从上下文 1 中的 (i-1,j) 和 (i,j-1) 隐藏单元接收输入，输入层的 (i,j) 单元反映了左上层的信息，4 个上下文的隐藏单元传输到输出层中计算，得到 (i,j) 单元。

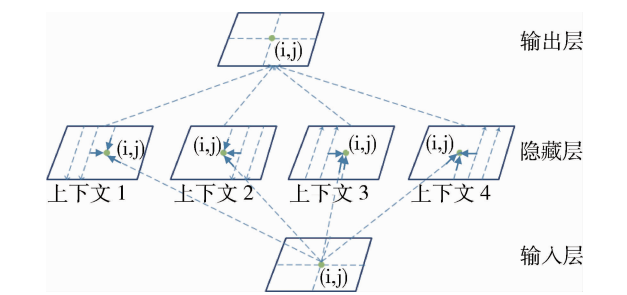


图 8 MD – RNN 的基本结构

5.1.3 CAE 主要功能是利用 AE 和 CNN 两者的优势使其能够学习反映空间信息的数据层次表示方法，且能通过无监督训练。CAE 的工作原理为：在训练 AE 时，使用编码器和解码器重构数据，依次从所有输入数据中提取特征向量，然后从特征向量中再重新生成训练数据。在 CNN 中，卷积层和池化层可以被看成某种编码器，由去卷积和非池化层组成的 CNN 的编码器和译码器合并形成 CAE，采用与 AE 同样的方式来进行训练。CAE 的基本结构，见图 9，由卷积和池化层组成的 CAE 编码器和去卷积和非池化层组成的 CAE 解码器的基本结构。

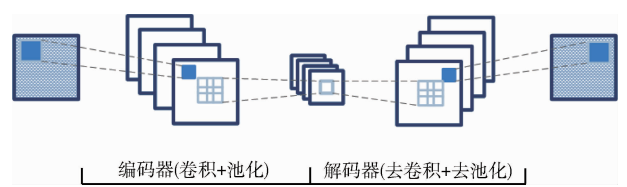


图 9 CAE 的基本结构

5.2 应用

在医学信息学领域，MNN 尤其是 MD – RNN，不再局限于二维图像，已经应用到三维图像中，对三维电子显微镜图像和核磁共振成像采用 MD – RNN 分割神经结构具有很好的效果。

### 5.3 发展方向

MNN 方法可以采用无监督学习和监督学习方式,具有相当好的适应性,是一个发展迅速的研究领域,大量新兴的 MNN 方法已被广泛应用到了医学信息学中。

## 6 结语

随着大数据的发展,深度学习技术也得到越来越广泛的应用。在医学信息学领域中,深度学习也取得了很多的成果。本文介绍医学信息学中深度学习的应用,就输入数据、研究目标以及深度学习模型的特性方面进行调查。虽然深度学习技术发展非常好,但是也存在一定的问题,甚至在某些简单医学信息学应用中也不能提供良好的结果,还有很多问题需要解决,如规模限制和分类失衡,深度学习过程黑盒化等。以及如何充实规模有限的数

## 参考文献

- 1 IBM. IBM Watson for Oncology [EB/OL]. [2017-01-10]. <http://www.ibm.com/smarterplanet/us/en/ibm-watson/watson-oncology.html>.
- 2 Google. DeepMind Health. Google DeepMind [EB/OL]. [2017-01-10]. <https://www.deepmind.com/health>, 2016.
- 3 Esteva A, Kuprel B, Novoa R A, et al. Dermatologist-level Classification of Skin Cancer with Deep Neural Networks [J]. Nature, 2017, 542 (7639): 115-118.
- 4 Ogawa S, Lee T M, Kay A R, et al. Brain Magnetic Resonance Imaging with Contrast Dependent on Blood Oxygenation [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1990, 87 (24): 9868.
- 5 陈锐锋, 方路平, 潘清, 等. 多模态医学图像融合超声检查系统的设计与实现 [J]. 计算机工程, 2015, 41

- (4): 294-299.
- 6 李登旺, 王杰, 陈进琥, 等. 基于最优值搜索框架的 CT 序列图像肝脏分割 [J]. 计算机学报, 2016, 39 (7): 1477-1489.
- 7 童基均, 刘进, 亢艳芹, 等. 基于飞行时间信息与稀疏正则化的 PET 图像重建 [J]. 计算机辅助设计与图形学学报, 2015, 27 (5): 792-798.
- 8 施维, 薛均, 潘瑾然, 等. 机器学习在肿瘤早期诊断与预后预测中的应用 [J]. 医学信息学杂志, 2016, 37 (11): 10-14.
- 9 Xu J, Xiang L, Liu Q, et al. Stacked Sparse Autoencoder (SSAE) for Nuclei Detection on Breast Cancer Histopathology images [J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2016, 35 (1): 119-130.
- 10 Van Gerven M A J, De Lange F P, Heskes T. Neural Decoding with Hierarchical Generative Models [J]. Neural Computation, 2010, 22 (12): 3127-3142.
- 11 Jirayucharoensak S, Pannngum S, Israsena P. EEG-based Emotion Recognition Using Deep Learning Network with Principal Component Based Covariate Shift Adaptation. [J]. The Scientific World Journal, 2014, (9): 1-10.
- 12 Hubel D H, Wiesel T N. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex [J]. Journal of Physiology, 1968, 195 (1): 215-243.
- 13 李健, 罗蔓, 罗晓, 等. 基于多尺度卷积神经网络的磁共振成像脑肿瘤分割研究 [J]. 中国医学装备, 2016, 13 (2): 25-28.
- 14 王冠皓. 深度卷积网络及其在乳腺病理图像分析中的应用 [D]. 南京: 南京信息工程大学, 2015.
- 15 曹贵宝. 随机森林和卷积神经网络在神经细胞图像分割中的应用研究 [D]. 济南: 山东大学, 2014.
- 16 罗蔓. 结合 MRI 多模态信息与 3D-CNN 特征提取的脑肿瘤分割研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- 17 Märgner V, Abed H E. Guide to OCR for Arabic Scripts [M]. London: Springer, 2012: 1-585.
- 18 Hadsell R, Sermanet P, Ben J, et al. Learning Long-Range Vision for Autonomous Off-road Driving [J]. Journal of Field Robotics, 2009, 26 (2): 120-144.