

# 深度学习在生物医学领域的应用 进展述评<sup>\*</sup>

朱冬亮<sup>\*,1,2</sup> 文 奕<sup>1,2</sup> 陶 欣<sup>3</sup>

(1. 中国科学院成都文献情报中心, 成都 610041; 2. 中国科学院大学经济与管理学院图书情报与档案管理系, 北京 100190; 3. 美国胚胎能力研究基金会, 巴斯金里奇 07920)

**摘 要:**随着机器学习技术的广泛应用,深度学习作为一个新兴分支,由于其自动特征学习与函数模拟构建方面的优势,在图像识别、自然语言处理等领域取得了不菲成绩。为了解深度学习在生物医学领域的研究进展,本文通过文献调研的方法,对深度学习在该方向相关成果进行研究分析。研究发现,深度学习在该领域的应用主要集中在生物信息学、医学图像识别、病症预测、临床辅助决策和药物开发等方面,已有研究通过将该领域的文字、图像、信号等记录信息进行多维量化,利用深度学习开发多种模型进行数据特征学习、信息挖掘、状态模拟,完成了识别、评价、预测等功能。深度学习凭借其复杂模拟算法的优势,在生物医学领域的实践取得了优于传统算法的成果,并且在疾病自动编码、多数据源整合分析、公共卫生领域等方面的应用实践值得进一步探索。

**关键词:**深度学习;机器学习;生物医药;医学

**DOI:**10. 16507/j. issn. 1006 – 6055. 2020. 06. 005

## A Review of the Application Progress of Deep Learning in Biomedical Field<sup>\*</sup>

ZHU Dongliang<sup>\*,1,2</sup> WEN Yi<sup>1,2</sup> TAO Xin<sup>3</sup>

(1. Chengdu Library and Information Center, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China;  
2. Department of Library, Information and Archives Management, School of Economics and Management,  
University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100864, China;  
3. The Foundation For Embryonic Competence, Basking Ridge 07920, USA)

**Abstract:** With the wide application of machine learning technology, deep learning has achieved a lot as an emerging branch of machine learning. Due to its advantages in automatic feature learning and function simulation construction, deep learning has made great contributions in the fields of image recognition and natural language processing. To understand the existing research progress of deep learning in the field of biomedicine, this paper studies the related achievements of deep learning in this field through literature investigation. It is found that the application of deep learning in this field mainly focuses on bioinformatics, medical image recognition, disease prediction, clinical assisted decision-making and drug development, etc. There have been studies that transform information such as texts, images, and signals into multi-dimensional vectors. These studies use deep learning to develop a variety of models that are capable of learning data features, mining information and simulating status, so as to realize identification, evaluation, prediction and some other functions. With its advantages of com-

<sup>\*</sup> 2019-2020 年院文献情报能力专项(Y9290002-3. 5. 3)

<sup>\*\*</sup> E-mail: zhudongliang19@ mails.ucas. ac. cn

plex simulation algorithms,deep learning has achieved better results than traditional algorithms in the field of biomedicine, and its application in areas such as automatic disease coding,integrated analysis of multiple data sources,and public health are worthy of further exploration.

**Keywords:** Deep Learning; Machine Learning; Biomedicine; Medicine

深度学习 (Deep Learning, DL) 作为机器学习 (Machine Learning, ML) 领域的一个新兴学科和快速发展的分支,已经被广泛应用于图像识别、自动语音识别、自动机器翻译、自然语言处理等多个领域<sup>[1-3]</sup>。深度学习框架最早在 20 世纪 80 年代建立,由于计算机计算能力的大幅度提升和大量可获取数据集的涌现,其在 2006 年开始快速发展,并逐渐扩大在计算机领域的影响<sup>[4,5]</sup>。

在机器学习过程中,构建学习模型需要领域专家参与设计特征抽取器,从而提高算法的识别精度。而深度学习作为一种表示学习的形式,并不需要太多相关领域的专家知识。它是由多个顺序排列的表示层与大量原始的非线性操作组合而成,使得一层的表示(从原始数据输入开始)被馈入下一层,并转换成更抽象的表示,反复操作直到数据点变得可区分。通过这种方式,该模型可以学习高度复杂的函数<sup>[6]</sup>,实现准确的数据预测。深度学习可以提供更高准确度、处理更复杂问题,

因此也意味着需要海量的数据样本、大量的计算资源、特定的模型架构和高额的成本投入。

深度学习最常见的几种模型主要有卷积神经网络 (Convolutional Neural Networks, CNN)、循环神经网络 (Recurrent Neural Network, RNN) 和深度置信网络 (Deep Belief Networks, DBN) (表 1)。典型的 CNN 拥有卷积层、池化层和全连接层三部分,其中卷积层负责提取目标的局部特征;池化层用来大幅降低参数量级(降维);全连接层用来输出想要的结果。CNN 通过卷积层的特征提取和池化层的数据降维,具有共享权值和局部感知的特点,能够较好地识别对象特征,在生物医学领域的图像配准、影像识别方面应用较多<sup>[7]</sup>;RNN 结构简单,主要由输入层、隐藏层和输出层组成,较传统神经网络的区别在于每次都会将前一隐藏层的输出数据带入下一隐藏层一起训练。RNN 由于对时域序列的输入数据处理更胜一筹,能够对序列的演进方向进行递归,因此在生物医学领域

表 1 深度学习各模型对比表

Tab.1 Comparison Table of Deep Learning Models

模型名称	优点	缺点	主要用途
卷积神经网络	共享权值,局部感知;具有良好的数据特征提取和学习能力	无记忆功能,处理时序数据能力有限;全连接模式冗余且低效	图片分类检索、目标分割、目标定位检测等
循环神经网络	有效处理时序数据	长时依赖会产生梯度消失和梯度爆炸	语音处理、语言建模、自然语言处理等
深度置信网络	高度灵活、易拓展,性能效果良好;不易因随机初始化权值参数而陷入局部最优;更加抽象地学习高层特征	应用范围有限,网络结构复杂,消耗算力;无法学习观察变量时间联系上的关系	语音识别、文字检测、遥感图像分类等
生成对抗网络	能更好地建模数据分布;在理论上可训练任何一种生成器网络;无复杂的变分下界,避开近似计算棘手的概率难题	难训练、不稳定,易出现模式缺失问题;生成器和判别器同步困难	图像生成、图像转化、图片修复等
深度强化学习	不需要大量的数据训练,引入自我学习,通过“奖励机制”,易于产生近乎无限的经验。	环境探索难,数据昂贵;奖励函数难设计;系统复杂;采样效率低	智能控制机器人、游戏、分析预测、自动驾驶等

主要应用于患者的病例识别、文本处理等自然语言处理过程 (Natural Language Processing, NLP); 深度置信网络由多层受限玻尔兹曼感知机 (Restricted Boltzmann Machine, RBM) 和前馈反向传播 (Back Propagation, BP) 网络组成, 其不仅克服了 BP 网络局部最优与训练时间长的缺点, 而且结合了有监督学习与无监督学习的优点, 具有高灵活性、容易扩展的特点<sup>[8]</sup>。

近年来, 随着生物医疗设备、治疗记录和应用程序能够以图像、声音、文本、图形和信号的形式生成大量数据, 已经逐步促成了生物医学大数据的概念。深度学习在生物医学和医疗保健方面的分析和应用受到了前所未有的关注。该技术已挖掘出了许多有意义的功能并完成了部分迄今为止其他方法和专家无法解决的任务<sup>[9]</sup>。

本研究的目的在于通过对国内外相关文献的研究, 了解深度学习在生物医学方面的应用现状。获取深度学习在现阶段主要应用的技术框架, 预测该技术可能对生物医学实践发展做出的

推动作用。

### 1 深度学习在生物医学领域应用

随着可穿戴式设备、智能手机、医疗设备、电子健康记录的广泛使用, 以及现代生物医学技术的推广, 生物医学数据量呈现指数式增长态势。例如, Gene Expression Omnibus (GEO) 数据库中的基因表达数据集在过去 15 年从 33982 条增至 3485323 条, 蛋白质数据库 (Protein Data Bank, PDB) 中的大分子结构数量从 2005 年的 28693 个增加到 2020 年 3 月 12 日的 161470 个 (图 1)。各种生物医学数据在反映人群状态、揭露机体原理的同时, 如何有效地被二次利用也逐渐得到大家的关注。深度学习作为大规模数据的有效解释器, 在疾病预测、诊断、治疗和预后等方面呈现出巨大潜力。除此之外, 相关算法专家利用深度学习在生物信息学、医学图像识别、临床辅助决策、药物开发等领域也做出了不菲的成绩 (表 2, 数据截止至 2020 年 3 月, 因此 2020 年数据不全)。

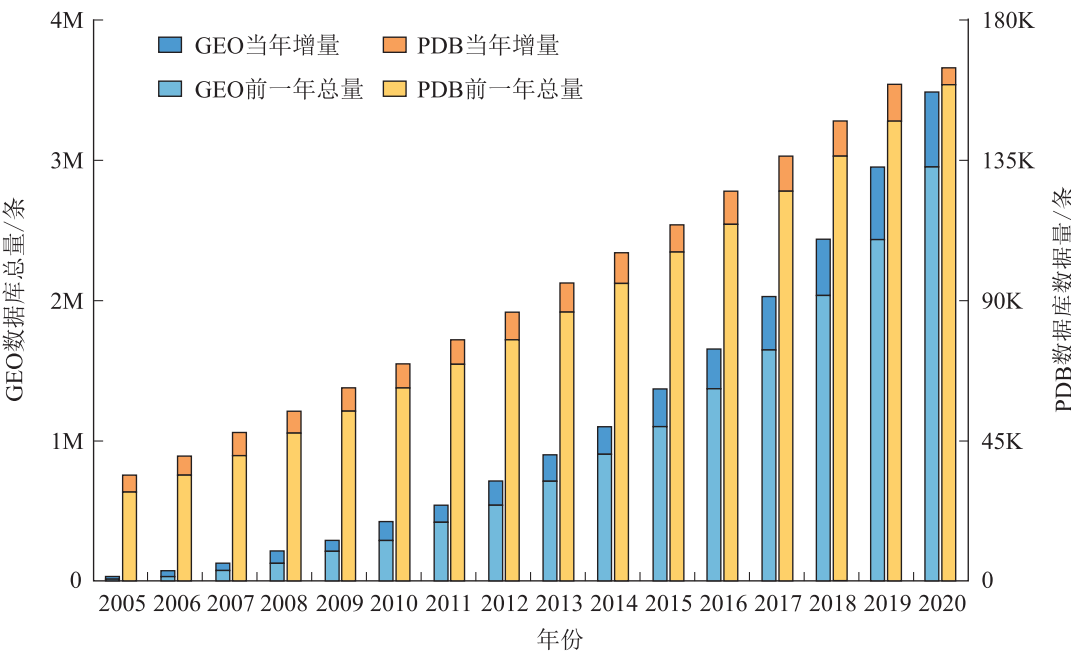


图 1 GEO 与 PDB 数据库每年数据量变化(2005—2020 年)

Fig. 1 Annual Data Volume Change of GEO and PDB Databases (2005-2020)

表 2 深度学习模型在生物医药领域应用

Tab. 2 Application of Deep Learning Model in the Field of Biomedicine

应用领域	深度学习模型	模型用途
生物信息学	CNN	乳房组织病理学图像有丝分裂检测 <sup>[10]</sup>
	DBN	在动态 PPI 网络中识别关键蛋白 <sup>[11]</sup>
	DCA	单细胞 RNA 序列测序去噪 <sup>[12]</sup>
医学图像识别	CNN	医学图像配准 <sup>[13]</sup>
	CNN	利用双变量脑电波同步测量数据预测癫痫发作 <sup>[14]</sup>
	CNN	对 X 线胸片进行胸部疾病检测 <sup>[15]</sup>
	CNN, AE	医学图像中肿瘤病变识别 <sup>[16]</sup>
	DRL	肺癌辅助诊断和治疗 <sup>[17]</sup>
	DBN, CNN, DNN	肺结节诊断识别 <sup>[18]</sup>
病症预测	CNN, PFT	肺结节良恶性辅助诊断 <sup>[19]</sup>
	CNN	慢性充血性心衰预测 <sup>[20]</sup>
	RNN	对疾病诊断进行多标签分类 <sup>[21]</sup>
	RNN	预测患者未来的事件 <sup>[22]</sup>
临床辅助决策	CNN, RNN	医学事件预测 <sup>[23]</sup>
	CNN	肿瘤标志物识别 <sup>[24]</sup>
	AE	寻找有潜在风险的患者 <sup>[25]</sup>
	RNN	临床文本自动识别 <sup>[26]</sup>
药物开发	RNN	临床干预任务预测 <sup>[27]</sup>
	DNN	模拟药物 - 药物相互作用 <sup>[28]</sup>
	DBN	预测药物与标靶的相互作用 <sup>[29]</sup>
	DNN, RF	预测潜在药物分子的活性 <sup>[30]</sup>
	DBN	预测药物组合的协同作用 <sup>[31]</sup>

1.1 生物信息学方向应用现状

随着生物医学技术与计算机运算能力的高速发展以及高通量测序的普遍应用,生物信息学领域基因组、蛋白质数据开始大量累积。由人工神经网络发展而来的基于深度学习的算法在从复杂数据中提取特征和学习模式方面显示出巨大的潜力,由于其可以提供数据驱动的特征学习并处理高维数据,因此在基因组序列的分析中变

得越来越流行<sup>[32]</sup>。深度学习除了可以用于基因组测序、基因表达分析和预测蛋白质结构外<sup>[32]</sup>,还可以用于从基因组角度分析组织模型<sup>[33]</sup>、预测内含子和外显子变异对疾病发生的影响<sup>[34]</sup>以及 DNA 和 RNA 结合蛋白质的序列特异性分析<sup>[35]</sup>。

除此之外,Saha<sup>[10]</sup>等利用 CAFFE 深度学习框架基础上开发的拥有五个卷积层、四个池化层的卷积神经网络对乳腺组织病理进行细胞有丝分裂建模。模型利用第一个全连接层后的 Drop-out 正则化避免过拟合,结果达到了预测精度 92%、召回率 88%、F-score 90%,对于临床乳腺癌分级提供了重要的第二意见。Zhang Y<sup>[11]</sup>等开发一种多源深度置信网络(msiDBN),将不同时间节点的蛋白质结构变型解读为重构的残差,通过提取多个蛋白质-蛋白质相互作用网络的通用表示,重构动态网络,分析重构残差并确定酵母细胞周期过程中的关键蛋白,获得了较传统方法更高的重建率和重建效率。Eraslan G<sup>[12]</sup>等在自动编码框架下利用零膨胀负二项模型(Zero-Inflated Negative Binomial,ZINB)与朴素贝叶斯模型(Native Bayesian,NB)优化色散、斜率和偏移参数,以最小化观测值和预测值之间的二进制交叉熵。其构建的深度计数自动编码网络(Deep Count Autoencoder,DCA)在单细胞 RNA 序列去噪操作中,质量和速度上优于现有的数据填补方法,有利于增强生物发现。

1.2 医学图像识别方向应用现状

生物医学信号数据在逐年的累积中也在实现着量的变化,尤其是生物医学图像数据方面。随着医学图像数据的显著增加,用于图像分割、定位、分类和识别任务的深度学习算法取得了成功。基于卷积神经网络的无监督的图像配准技术——深度学习图像配准(Deep Learning Image

Registration, DLIR) 框架在训练完成后进行图像配准无需迭代,性能与传统图像配准相当,速度快了几个数量级<sup>[13]</sup>。卷积神经网络由于其在空间信息分析方面的出色能力,在序列分析、生物信号处理和临床预判中表现出巨大潜力<sup>[14,35]</sup>。在胸部 X 光片检查中,卷积神经网络验证了其对胸部病理分类识别的能力,例如慢性阻塞性肺疾病、肺炎、哮喘、结核病和其他肺部疾病,其综合识别率达到 92.4%,明显高于传统浅层网络(反向传播神经网络和竞争神经网络)的 85%<sup>[15]</sup>。

卷积神经网络和自动编码器由于在数据中高效自主学习的显著特征,其在医学图像处理中的能力已经超过了传统机器学习的支持向量机(Support Vector Machine, SVM)和随机森林分类器等技术。对于生物影像图片,Aditya Khosla 等<sup>[16]</sup>利用 GoogLeNet 生成肿瘤概率热图,在此基础上计算肿瘤图像的几何和形态学特征,并利用相同的模型对肿瘤邻近区域进行丰富以辅助识别肿瘤病变,该技术的应用使得他们团队在国际生物医学成像研讨会(International Symposium on Biomedical Imaging, ISBI)的大挑战赛中取得优秀成绩。

在国内,Zhuo Liu<sup>[17]</sup>等提出了几种有代表性的深度强化学习(Deep Reinforcement Learning, DRL)模型(如:深度 Q 网络、分层深度 Q 网络、深度后继 Q 网络)在肺癌辅助诊断和治疗中的应用,并对卷积神经网络在肿瘤精准定位方面和深度强化学习模型在制定个性化治疗计划方面进行了展望。对深度学习在医学影像方向的应用研究中,高唤和李秀娟<sup>[18]</sup>通过将已有研究人员应用深度学习在肺结节诊断识别方面的研究结果对比分析(如:自定义 DBN 引入到肺结节良恶性诊断、肺癌钙化识别的三种深度神经网络 CNN/

DNN/SAE 等),发现深度学习在该方面应用有着巨大优势;张驰名<sup>[19]</sup>等针对小数据量深度学习困难的问题,提出先在源域大数据学习特征知识、拟合网络参数,然后迁移到小标签样本、细粒度肺结节图像分类任务上,通过小数据集进行参数微调再预测的策略。该渐进微调策略对良恶性肺结节的诊断准确率为 91.44%,AUC 为 96.21%,优于传统的转移学习策略和其他三种先进的深度学习方法(Jie-Zhi、Shen、Setio)。辛磊<sup>[36]</sup>从生物医学的角度阐述了深度学习在医学影像方面发挥作用的可行性,对未来人工智能在整合病史、体征检查等数据方面的应用前景进行展望;邹茂扬<sup>[37]</sup>等通过对基于优化策略的相似性估计、直接估计医学图像配准的变换参数等方面的医学图像配准研究进展分析,提出了迁移学习、无监督学习等多种可能解决当前面临问题的方法。

### 1.3 病症预测方向应用现状

深度学习在病症预测与分类方面,已见的相关研究包括探索不同的时间融合机制对慢阻肺(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)的预测效果研究:时间慢融合卷积神经网络(SF-CNN)在使用 90% 的训练数据时,预测结果优于其他方法(BS-CNN、EF-CNN 等),预测 AUC 比基线提高了 5.3%<sup>[20]</sup>;Thomas<sup>[38]</sup>等使用高斯过程回归推断的纵向概率密度,通过将深度学习模型与临床数据耦合,准确区分了痛风与急性白血病菌尿酸特征(0.97 AUC);Lipton<sup>[21]</sup>等使用没有时间戳的诊断标签,通过递归神经网络训练模型对疾病诊断进行分类,测试结果优于几个强大的传统基线;有研究人员<sup>[39]</sup>将深度学习应用于临床时间序列中的生理学特征发现和检测,通过将该领域的先验知识转化为图的拉普拉斯矩阵来作为一个

简单高效的正则化工具,然后结合用于发现和检测临床时间序列中不同长度模式的有效增量学习框架,有效地提高了临床疾病分类的效率与质量。

Choi<sup>[22]</sup>等利用循环神经网络进行临床实践预测,他们将表示病人状态的高维向量通过神经网络体系投射到低维空间,然后通过 RNN 传递低维向量,使用 softmax 层预测诊断代码和药物代码,并使用校正线性单元预测下一次就诊的持续时间。该模型在单独的盲目测试集评估的基础上,可以执行差异诊断,且召回率高达 79%,远高于几个已有基线。Yu Cheng<sup>[20]</sup>等利用卷积神经网络在慢性充血性心衰的预测中建立的模型有效提高了疾病预测的准确度,在 60% 和 90% 数据作为训练集的情况下,模型的预测精度分别提升 1.5% 和 5.2%。Alvin Rajkomar<sup>[23]</sup>等建立的临床数据预测模型纳入了标准的全部电子健康记录 (Electronic Health Record, EHR) 数据并提取出准确的预测变量进行模拟学习,其在院内死亡率、30 天计划外再入院、延长住院时间等指标的预测结果均优于传统临床预测模型,其 AUROC 取值范围分别为:0.93 ~ 0.94、0.75 ~ 0.76、0.85 ~ 0.86。对于临床数据存在缺失值的情况,Volker Tresp 和 Thomas Briegel<sup>[40]</sup>使用实时递归学习规则、EM 自适应规则和借助卡尔曼滤波方程实现的非线性回归神经预测模型和线性误差模型,在对于糖尿病患者的葡萄糖/胰岛素代谢的预测方面取得了不错的成绩。

#### 1.4 临床辅助决策方向应用现状

在辅助医生进行临床决策方面,深度学习可以评估组织切片中 HER2 等诊断标志物的表达,在一组 71 个乳腺癌切除样本的队列中,基于 CNN 的自动评分系统与病理学家评分一致性达

到了 83%,且对不一致的 12 个病例进行独立的回顾性分析,导致 8 例患者的初步病理学评估的诊断改变<sup>[24]</sup>。Edward Choi<sup>[22]</sup>等开发的 Doctor AI,利用递归神经网络的时间模型,借助 EHR 中的疾病、诊断或药物代码预测临床中可能发生的各种事件,辅助医生决策。Doctor AI 可以在 30 分钟内进行 79% 的重复性诊断,显著高于几个基线。Riccardo Miotto<sup>[25]</sup>等开发使用三层去噪自动编码器通过分层规律和依存关系寻找“深层患者”,得到了能够改善临床预测的患者表征,并且为增强临床决策系统提供了机器学习框架。其在每个患者患三种或更多疾病时获得了大约 55% 的校正预测,较其他方法改进了 5% ~ 15%。并且该模型在严重的糖尿病、精神分裂症和各种癌症的预测中性能最高。Melissa<sup>[41]</sup>等开发的仅使用生命体征数据进行败血症预测的算法——InSight,使用梯度树构造分类器将多个弱决策树进行迭代组合,根据患者沿决策树路径生成风险评分。该算法在脓毒症、严重脓毒症、感染性休克和严重败血症等方面检测结果取得了不俗的成绩 (AUROC 分别为:0.92、0.87、0.96、0.85),有助于临床患者的疾病改善和预后评价。

除此之外,Dernoncourt<sup>[26]</sup>等利用字符串令牌嵌入的双向长短期记忆网络 (Long Short-Term Memory, LSTM) 以及字符和单词嵌入创建了一个用于临床文本自动识别的系统 (在去标识化 MIMIC 数据集上 F1 得分 = 0.9923,召回率 = 0.9925,精确度 = 0.9921),取代了传统费力的人工识别过程并促进了临床记录的利用。Harini Suresh<sup>[27]</sup>等利用长短期记忆网络和卷积神经网络对 ICU 的多来源数据进行整合,分别进行有创通气、无创通气等五项任务的临床干预任务预测,两者的预测结果均优于传统基线。

1.5 药物开发方向应用现状

新药开发是一个漫长且复杂的过程,涉及生物、化学、医药等多学科专业知识。其中药代动力学、药效建模、药物临床试验等环节的改进对加快新药的研发速度意义重大。在药代动力学分析领域,不仅可以通过将药物结构特征结合深度学习建立基于深度神经网络的药物-药物相互作用(Drug-Drug Interactions, DDI)预测模型,预测可能的不良药物事件(Deep DDI 可预测 86 种药物-药物相互作用类型,平均准确率为 92.4%)<sup>[28]</sup>,而且还可以通过结合具有贪婪层与监督层的 DBN 与药物靶点相互作用机制评估候选分子的有效性、估计药物与标靶的相互作用,促进药效学建模<sup>[29]</sup>。在医学和基因组学领域,深度学习还可以被应用于重建大脑神经回路<sup>[42]</sup>以及预测潜在药物分子的活性<sup>[30]</sup>。Chen G<sup>[31]</sup>等通过堆叠 RBMs 模型,结合基因表达过程、药物作用途径和本体属性特征来预测药物组合的协同作用,结果总准确度为 71.5%,召回率为 60.2%,F 评分为 65.4%,优于 DREAM 2015 年参与团队的模型,有效提高了新药研发效率。

2 结论与展望

通过对深度学习在生物医学领域的应用进展研究,算法专家不仅已经在该领域取得了令人振奋的结果,而且还得到了一部分意想不到的收获。如 Harini Sureshde<sup>[27]</sup>等利用 EHR 进行模型训练的过程中发现,生理专业术语的录入有效提高了利用 LSTM 模型的性能。在对医疗保健领域数据值缺失的情况进行分析的过程中发现,基于门控循环单元的 GRU-D 模型,充分利用掩码和时间间隔,在处理临床应用中的时间序列数据缺失的情况有一定的借鉴意义<sup>[43]</sup>。

研究结果显示,深度学习凭借其复杂模拟算法的优势,在生物医学领域取得了优于已有算法的成果。无论是在生物信息学、生物医疗方向,还是在药物研发方向,深度学习都已取得突破性进展,利用自身优势为疾病诊断、预测、治疗提供参考。随着该算法与生物医学技术的结合发展,更多应用的可能性也逐渐显现出来,本文对深度学习在生物医学领域的应用展望主要如下:

1) 疾病 ICD 自动编码

虽然目前已有系统的疾病分类编码规则,但是主要依靠人工完成。且由于规则复杂,人工编码水平参差不齐,导致疾病编码结果准确度不一致。而编码质量的好坏直接影响后期算法对个人健康记录学习、预测的质量,因此对临床病例进行深度学习,根据文本识别结果及编码规则对疾病进行 ICD 分类编码,将会是深度学习在生物医学领域的一个应用场景。

2) 多数据源临床分析与预测

影像诊断模型的训练不应仅停留在对影像图像的识别和分析上,还应整合患者病史、体征、实验室检查、心电检查等其他检查结果,进一步提升人工智能的综合诊断能力,将深度学习在生物医药方面的应用从辅助诊断逐步过渡到预测判断和辅助决策。

3) 深度学习在公共卫生领域的应用

公共卫生领域在流行病学、人口健康普查、慢性病等领域经过多年的积累已经储存了大量的数据,但是该领域目前的数据应用主要集中在利用分析软件的分析功能方面,通过中国知网经初步检索未见深度学习在该领域应用的相关文献。将深度学习应用于该领域的慢性病预测、疫情追踪预测、地方病预测等方面可作为公共卫生领域的一个未来发展方向。

## 参考文献

- [1] CIOS K J, MAMITSUKA H, NAGASHIMA T, et al. Computational Intelligence in Solving Bioinformatics Problems [J]. Artificial Intelligence In Medicine, 2005, 35(1-2): 1-8.
- [2] LANGKVIST M, KARLSSON L, LOUTFI A. A Review of Unsupervised Feature Learning and Deep Learning for Time-Series Modeling [J]. Pattern Recognition Letters, 2014, 42: 11-24.
- [3] KRIZHEVSKY A, SUTSKEVER I, HINTON G E. ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks [J]. Communications of the Acm, 2017, 60(6): 84-90.
- [4] HINTON G E, OSINDERO S, TEH Y-W. A Fast Learning Algorithm for Deep Belief Nets [J]. Neural Computation, 2006, 18(7): 1527-1554.
- [5] HINTON G E, SALAKHUTDINOV R R. Reducing the Dimensionality of Data with Neural Networks [J]. Science, 2006, 313(5786): 504-507.
- [6] ESTEVA A, ROBICQUET A, RAMSUNDAR B, et al. A Guide to Deep Learning in Healthcare [J]. Nature Medicine, 2019, 25(1): 24-29.
- [7] 刘毅铭. 深度学习研究与应用综述[J]. 绿色科技, 2019(11): 281-283.  
LIU Yiming. A Summary of Deep Learning Research and Application [J]. Journal of Green Science and Technology, 2019(11): 281-283.
- [8] 谭笑枫. 深度学习发展综述[C]//刘代志. 国家安全地球物理丛书(十五)——丝路环境与地球物理. 张掖: 中国地球物理学会, 2019: 252-260.  
TAN Xiaofeng. Review of Deep Learning Development[C]//LIU Daizhi. National Security Geophysics Series (Fifteenth)——Silk Road Environment and Geophysics. Zhangye: Chinese Geophysical Society, 2019: 252-260.
- [9] TOBORE I, LI J, LIU Y, et al. Deep Learning Intervention for Health Care Challenges: Some Bio-medical Domain Considerations [J]. Jmir Mhealth And Uhealth, 2019, 7(8): e11966-e11966.
- [10] SAHA M, CHAKRABORTY C, RACOCEANU D. Efficient Deep Learning Model for Mitosis Detection Using Breast Histopathology Images [J]. Computerized Medical Imaging And Graphics, 2018, 64: 29-40.
- [11] ZHANG Y, DU N, LI K, et al. msIDBN: A Method of Identifying Critical Proteins in Dynamic PPI Networks [EB/OL]. (2014). <https://doi.org/10.1155/2014/138410>.
- [12] ERASLAN G, SIMON L M, MIRCEA M, et al. Single-Cell RNA-Seq Denoising Using a Deep Count Autoencoder [J]. Nature Communications, 2019, 10(1): 1-14.
- [13] 刘兆辉, 李铭浩, 肖延丽, 等. 基于深度学习的医学图像配准[J]. 电子制作, 2019(18): 52-53.  
LIU Zhaohui, LI Minghao, XIAO Yanli, et al. Medical Image Registration based on Deep Learning [J]. Practical Electronics, 2019(18): 52-53.
- [14] MIROWSKI P, MADHAVAN D, LECUN Y, et al. Classification of Patterns of EEG Synchronization for Seizure Prediction [J]. Clinical Neurophysiology, 2009, 120(11): 1927-1940.
- [15] ABIYEV R H, MA'AITAH M K S. Deep Convolutional Neural Networks for Chest Diseases Detection [J]. Journal Of Healthcare Engineering, 2018: 1-11.
- [16] DAYONG W, KHOSLA A, GARGEYA R, et al. Deep Learning for Identifying Metastatic Breast Cancer [DB/OL]. (2016-6-8). <https://arxiv.org/abs/1606.05718>.
- [17] LIU Z, YAO C, YU H, et al. Deep Reinforcement Learning with its Application for Lung Cancer De-



- tection in Medical Internet of Things [J]. Future Generation Computer Systems-the International Journal Of Escience, 2019, 97:1-9.
- [18] 高唤, 李秀娟. 基于深度学习的肺结节诊断识别研究 [J]. 软件导刊, 2019, 18(9):47-50, 7.  
GAO Huan, LIU XiuJuan. Diagnosis and Recognition of Lung Nodules Based on Deep Learning [J]. Software Guide, 2019, 18(9):47-50, 7.
- [19] 张驰名, 王庆凤, 刘志勤, 等. 基于深度迁移学习的肺结节良恶性辅助诊断方法 [J]. 计算机工程, 2010:1-8.  
ZHANG Chiming, WANG Qingfeng, LIU Zhiqin, et al. A Layer-wise Progressive Fine-Tuning Strategy Based Transfer Learning for Pulmonary Nodule Auxiliary Diagnosis [J]. Computer Engineering, 2020:1-8.
- [20] CHENG Y, WANG F, ZHANG P, et al. Risk Prediction with Electronic Health Records: A Deep Learning Approach [C]//VENKATASUBRAMANIAN S C A M, WAGNER. Proceedings of the 2016 SIAM International Conference on Data Mining. Miami, Florida, USA. SIAM. 2016:432-440.
- [21] LIPTON Z C, KALE D C, ELKAN C, et al. Learning to Diagnose with LSTM Recurrent Neural Networks [EB/OL]. (2017). <https://arxiv.org/abs/1511.03677>.
- [22] CHOI E, BAHADORI M T, SCHUETZ A, et al. Doctor AI: Predicting Clinical Events via Recurrent Neural Networks [J]. JMLR Workshop and Conference Proceedings, 2016, 56:301-318.
- [23] RAJKOMAR A, OREN E, CHEN K, et al. Scalable and Accurate Deep Learning with Electronic Health Records [J]. NPJ Digital Medicine, 2018, 1(1):18-28.
- [24] VANDENBERGHE M E, SCOTT M L J, SCORER P W, et al. Relevance of Deep Learning to Facilitate the Diagnosis of HER2 Status in Breast Cancer [J]. Scientific Reports, 2017, 7:1-11.
- [25] MIOTTO R, LI L, KIDD B A, et al. Deep Patient: An Unsupervised Representation to Predict the Future of Patients from the Electronic Health Records [J]. Scientific Reports, 2016, 6:1-10.
- [26] FRANCK D, YOUNG L J, OZLEM U, et al. De-I-identification of Patient Notes with Recurrent Neural Networks [J]. Journal of the American Medical Informatics Association, 2016, 24(3):596-606.
- [27] SURESH H, HUNT N, JOHNSON A, et al. Clinical Intervention Prediction and Understanding with Deep Neural Networks [C]//FINALE D-V, JIM F, DAVID K, et al. Proceedings of the 2nd Machine Learning for Healthcare Conference. Shenyang. Proceedings of Machine Learning Research; PMLR. 2017:322-337.
- [28] RYU J Y, KIM H U, LEE S Y. Deep Learning Improves Prediction of Drug-Drug and Drug-Food Interactions [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2018, 115(18):E4304-E4311.
- [29] WEN M, ZHANG Z, NIU S, et al. Deep-learning-based Drug-target Interaction Prediction [J]. Journal of Proteome Research, 2017, 16(4):1401-1409.
- [30] MA J, SHERIDAN R P, LIAW A, et al. Deep Neural Nets as a Method for Quantitative Structure-Activity Relationships [J]. Journal Of Chemical Information And Modeling, 2015, 55(2):263-274.
- [31] CHEN G, TSOI A, XU H, et al. Predict Effective Drug Combination by Deep Belief Network and Ontology Fingerprints [J]. Journal Of Biomedical

- Informatics, 2018, 85: 149-154.
- [32] CAO C, LIU F, TAN H, et al. Deep Learning and Its Applications in Biomedicine [J]. Genomics Proteomics & Bioinformatics, 2018, 16 (1): 17-32.
- [33] LEUNG M K K, XIONG H Y, LEE L J, et al. Deep Learning of the Tissue-Regulated Splicing Code [J]. Bioinformatics, 2014, 30 (12): 121-129.
- [34] XIONG H Y, ALIPANAHI B, LEE L J, et al. The Human Splicing Code Reveals New Insights into the Genetic Determinants of Disease [J]. Science, 2015, 347 (6218): 144-151.
- [35] ALIPANAHI B, DELONG A, WEIRAUCH M T, et al. Predicting the Sequence Specificities of DNA- and RNA-Binding Proteins by Deep Learning [J]. Nature Biotechnology, 2015, 33 (8): 831-838.
- [36] 辛磊. 医学人工智能发展现状及未来方向 [J]. 山西医药杂志, 2019, 48 (17): 2112-2115.
- XIN Lei. Development Status and Future Direction of Medical Artificial Intelligence [J]. Shanxi Medical Journal, 2019, 48 (17): 2112-2115.
- [37] 邹茂扬, 杨昊, 潘光辉, 等. 深度学习在医学图像配准上的研究进展与挑战 [J]. 生物医学工程学杂志, 2019, 36 (4): 677-683.
- ZOU Maoyang, YANG Hao, PAN Guanghui, et al. Research Progress and Challenges of Deep Learning in Medical Image Registration [J]. Journal of Biomedical Engineering, 2019, 36 (4): 677-683.
- [38] LASKO T A, DENNY J C, LEVY M A. Computational Phenotype Discovery Using Unsupervised Feature Learning over Noisy, Sparse, and Irregular Clinical Data [DB/OL]. (2013). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066341>.
- [39] CHE Z, KALE D, LI W, et al. Deep Computational Phenotyping [C]//CAO Longbing, ZHANG Chengqi. Proceedings of the 21st ACM SIGKDD Conference on Knowledge Discovery and Data Mining. New York, United States. Association for Computing Machinery 2015: 507-516.
- [40] TRESP V, BRIEGEL T. A Solution for Missing Data in Recurrent Neural Networks with an Application to Blood Glucose Prediction [C]//JORDAN M I, KEARNS M J, SOLLA S A. Advances In Neural Information Processing Systems 10. Cambridge, MA. MIT Press, 1998: 971-977.
- [41] MAO Q, JAY M, HOFFMAN J L, et al. Multicentre Validation of a Sepsis Prediction Algorithm Using only Vital Sign Data in the Emergency Department, General Ward and ICU [DB/OL]. (2017). <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017833>.
- [42] HELMSTAEDTER M, BRIGGMAN K L, TURAGA S C, et al. Connectomic Reconstruction of the Inner Plexiform Layer in the Mouse Retina [J]. Nature, 2013, 500 (7461): 168-174.
- [43] CHE Z, PURUSHOTHAM S, CHO K, et al. Recurrent Neural Networks for Multivariate Time Series with Missing Values [J]. Scientific Reports, 2018, 8: 1-12.

#### 作者贡献说明

朱冬亮: 收集、整理资料, 撰写论文初稿, 设计文章框架, 论文修改;

文奕: 收集、整理资料, 订正论文初稿, 指导、参与文章修改完善;

陶欣: 生物医药领域进展调研审核。