机器学习在即时诊断中的应用进展

曹超羽^{1,2,3}, 田苗², 许夏瑜^{1,2}, 赵蓓², 游民黎^{1,2*}, 徐峰^{1,2*}

1. 西安交通大学生命科学与技术学院, 生物信息工程教育部重点实验室, 西安 710049

2. 西安交通大学仿生工程与生物力学研究所(BEBC), 西安 710049

3. 乔治华盛顿大学工程和应用科学学院, 华盛顿 20052, 美国

*通讯作者, E-mail: youminli@xjtu.edu.cn; fengxu@mail.xjtu.edu.cn

收稿日期: 2021-02-25; 接受日期: 2021-06-03; 网络版发表日期: 2021-08-31

国家重点研发计划(编号: 2018YFC1707702)、中央高校基本科研业务专项资金(编号: xzy012020033)、陕西省重点科技创新团队计划项目(编号: 2017KCT-22)和中国博士后科学基金(编号: 2019M663741)资助项目

摘要 即时诊断凭借廉价、快速、方便和准确的特点已成为疾病诊断的一大趋势。机器学习方法的应用大大提高了即时诊断的数据处理能力, 使即时诊断焕发新的生机。目前, 随着智能手机等智能电子设备的普及, 由即时诊断设备、智能电子产品和云端构成的物联网系统已经逐步成为现实。本文概述了机器学习算法的基本原理并阐述了其在即时诊断中的优势, 着重介绍了机器学习在即时诊断中的应用现状, 涵盖纸基即时检测、微流控检测和可穿戴设备等领域, 并给出了根据即时诊断数据形式和检测目标选择机器学习算法的相关建议。未来以智能电子设备为平台并基于机器学习算法的即时诊断方法将成为新的趋势。

关键词 即时诊断, 机器学习, 纸基即时检测, 微流控, 可穿戴设备

1 引言

当今, 疾病仍是威胁人类生存的主要因素, 尤其是经济尚不发达的国家, 医疗资源匮乏, 疾病诊断困难。缺乏诊断手段和资源意味着无法即时确诊疾病, 更无法提供适当的治疗方案并评估治疗效果, 从而增加了疾病的死亡率。以亚撒哈拉地区为例^[1], 疟疾在各个年龄段的患者中都具有很高的致死率, 这极大地增加了该地区的医疗负担。所以, 疾病的诊断对人类医疗和健康有着重要意义。目前, 基于实验室检测的诊断仍然是疾病诊断的重要方式, 其流程是采集样本(如血液、尿液等), 运送样本至实验室, 使用生物化学或电化学等实验方法进行检测, 最终对患者和医生给出检

测报告^[2]。尽管实验室检测(如聚合酶链式反应(PCR)和酶联免疫吸附测定(ELISA)等)拥有较高的准确率, 但其成本高、耗时长以及对专业操作人员的依赖等限制了其在资源紧缺地区的大规模使用。尤其是在2019年以来的COVID-19疫情环境下, 传统实验室检测的缺点暴露无遗, 使各国政府都承受着巨大的经济负担和社会压力。因此, 以患者为中心来组织诊断和医疗, 开发廉价、方便快捷且高准确度的诊断模式已成为全球化的趋势^[3]。

即时诊断(point-of-care-testing, POCT)是一种以患者为中心组织的利用便携式分析仪器或简单配套试剂快速完成检测的方式, 其特点为可现场进行采样与检测, 是检验医学向快速化、便捷化发展的产物。目前,

引用格式: Cao C, Tian M, Xu X, Zhao B, You M, Xu F. Application progress of machine learning in point-of-care testing. *Sci Sin Chim*, 2021, 51: 1590–1614, doi: 10.1360/SSC-2021-0048

即时诊断包括纸基即时检测、微流控芯片检测、可穿戴设备检测等. 和传统实验室检测相比, 即时诊断有诸多优点, 如检测时间短、更利于高频次病情监测和应对大规模传染病的筛查^[4]; 对操作人员的要求低, 可由患者居家自检, 适合医疗资源不充足的国家和地区^[5,6]; 检测需要的样本量小; 用较低的综合成本达到了较好的检测准确率, 具有更高的性价比^[7]. 因此, 即时诊断受到了广泛关注, 并在近些年快速发展, 其发展可分为三个时期. 第一个时期, 即时诊断的相关技术手段较为简单, 主要对体液进行定性检测, 如通过尿液样本测量血糖水平或判断妊娠. 第二个时期, 即时诊断开始与微流控技术和纳米技术结合, 并借此在生物技术上取得了突破, 从而发展了更简化的操作步骤、更广的检测范围和定量检测的手段. 其中, 纳米技术的引入可有效提高检测灵敏度, 扩大检测范围; 而微流控技术可使各类生物化学反应通过精细的流体控制, 得以在玻璃、硅等材料制成的微小的芯片上实现, 完成蛋白质分子^[8,9]以及核酸分子^[10]的复杂反应. 第三个时期, 即时诊断在检测数据的共享、分析和决断上取得了进步. 即时诊断与智能手机平台相结合, 使用APP中的内置算法分析检测结果(如图片、电磁信号等), 完成检测结果的快速准确分析和共享. 智能手机取代专业的分析仪器, 极大地提高了即时诊断的便利性^[5], 并且弥补了即时诊断在收集患者数据方面的不足, 甚至可通过巧妙的设计使智能手机独立完成检测而不依赖生化试剂, 如使用智能手机对皮肤病变的诊断^[11]. 即时诊断从早期的定性检测, 逐渐向定量检测发展, 其准确度不断提高、检测目标范围不断扩大, 而现今智能手机的普及又给即时诊断提供了新的契机, 在现场分析能力和大数据共享方面提供了广阔的发展空间.

目前, 即时诊断与实验室检测相比, 其检测表现仍受限于检测人员的专业性和数据分析能力. 首先, 即时诊断大多依赖非专业人员的操作和主观判断^[2,3], 其检测一致性和结果准确性与实验室检测相距较大. 例如, 使用纸基检测判断血糖浓度时, 操作过程中可能会出现孵育时间过短、洗脱不充分的问题. 其次, 在数据分析方面, 由于即时诊断的相关仪器简化, 检测环境多变, 故与实验室诊断相比, 其数据分析结果不够准确. 另外, 即时诊断通常是根据数据的某一特征来判断检测结果, 也会降低准确度. 例如, 在纸基检测中, 根据信号的强度与待检测物浓度之间的映射关系进行

分析, 但由于Hooks效应(钩状效应)的存在^[12], 以上述单一特征来预测的检测结果可能会得到较真实值更低的浓度^[13]. 相比单一特征来映射数据的潜在不准确性, 同时使用多个特征能提高预测结果准确度, 同时也能增强即时诊断对抗环境因素干扰的能力. 例如, 对于细胞种类, 同时使用细胞的形态学特征和多种基因的表达情况进行判断^[14], 较只凭借细胞的大小来判断其误判率显著降低. 因此, 目前的即时诊断方法在缩减设备复杂度、降低成本和为用户提供便利的同时, 缺乏简化且稳定的操作流程和能够自动准确分析检测结果的手段.

除了改进实验方法外, 越来越多的研究者将目光转向机器学习领域. 诸多机器学习算法基于大量的数据提升表现; 目前医院的电子医疗系统, 用户使用的智能手机、智能手表等终端都可以实现大数据的采集和存储, 这为机器学习算法在即时诊断领域的应用提供了先决条件. 机器学习算法的应用可提升即时诊断的数据分析能力, 拓宽即时诊断方法的设计思路. 这体现在两个方面: (1) 机器学习可以提高现有检测手段的准确率, 从而提高它们的可靠性, 使其焕发新的生机; 或提供强大的多特征分析能力, 使研究人员可以设计选取不同的目标物诊断疾病, 如根据不同RNA或DNA的表达水平开发DNA计算平台诊断癌症^[15]; (2) 机器学习的分支——深度学习基于深层神经网络, 拥有深入挖掘数据特征的能力, 可以提取难以捕捉的深层次特征, 从而使以前可能无意义的数据再次为诊断做出贡献. 此外, 机器学习算法的应用还能减少检测样本的周转时间和对专业分析人员的需求^[16], 加上算法的高计算速度, 大大提升了检测速度, 降低了检测成本和人力成本. 尽管一些机器学习算法在训练阶段对计算机硬件条件要求较高, 一旦训练完成, 机器学习算法可以装载在智能手机平台上甚至使用单片机进行计算. 目前, 机器学习算法已经发展得较为成熟, 在其他领域也已显示出其潜力, 并且这些任务所处理的数据(包含图像、与时间有关的连续信号、离散的数据点等)与即时诊断得到的数据(如显色反应图片^[17]、心电图^[18]、待检测物中蛋白质种类^[19]等)有着对应联系, 因此很多机器学习算法有着迁移到即时诊断领域的潜力. 基于机器学习的即时诊断依托智能手机等智能终端, 更易于形成诊断、分析、数据保存于一体的物联网系统, 从而构建电子医疗档案管理体系,

为疾病追踪与健康监控提供便利. 这种全体公民健康物联网的建立也为人类控制突然爆发的传染性疾病(如新冠肺炎)提供了非常有效的手段.

本文旨在梳理机器学习近年来在即时诊断领域的应用, 总结其为即时诊断带来的变化和发展. 本文主要内容安排如下: 首先, 对机器学习的基本概念、神经网络和深度学习的基本原理以及它们能够完成的任务进行了介绍; 其次, 综述了近年来机器学习在即时诊断领域的代表性应用, 涉及的即时诊断领域包括纸基检测、微流控芯片检测和可穿戴设备(包含智能手机)检测; 最后, 总结了目前人工智能在即时诊断领域应用层面上面临的挑战, 并对未来的发展进行了展望.

2 机器学习介绍

机器学习是人工智能的一个分支, 包含深度学习和其他算法, 在生物医疗领域应用十分广泛(如肿瘤诊断^[20]、生物大分子(DNA、RNA、蛋白质)序列分析^[21]、细胞的计数^[22,23]等). 机器学习是指通过计算机编程模拟人类的学习行为, 从而赋予计算机学习能力, 即从大量经验(数据)中学习如何执行特定任务, 并在学习过程中逐渐提升该任务的执行表现, 最终产生能顺利执行该任务的计算机算法^[24-26]. 目前, 机器学习主要分为监督学习和无监督学习, 根据需求其可分别应用在即时诊断中的不同领域, 来分析即时诊断中任

何可以用数学形式表达的检测结果, 包括图像、电磁信号、光信号以及时间序列信号.

2.1 监督学习

监督学习是指从已知的数据 x 和其标签 y 中学习一个映射关系($f: x \rightarrow y$), 产生一个可以对未知标签的数据进行预测而获得其标签的模型($\hat{y} = f(x)$)^[27,28], 被广泛应用于分析图像、序列信号等可以使用数学形式表达的即时诊断结果. 标签是和某个检测结果对应的被检测物的真实情况, 如产生显色条带的待检测溶液中目标物的浓度. 在监督学习中, 标签必须是已知和准确的, 学习的过程就是找到数据和标签之间的映射关系. 监督学习的主要作用为数据的回归和目标的分类, 这两类任务与即时诊断的关系如图1所示. 回归应用于检测结果为具体数值的情况, 通常用以计算待检测物的浓度和目标(如病变区域、细胞等)在图像中的位置坐标. 分类用于判断待检测物所属的种类和有无, 如细胞的种类判断、疾病阴性阳性诊断和心脏病的分类等. 在标签可以获得的情况下, 监督学习可为即时诊断提供稳定的数据分析能力和准确的结果预测能力.

2.1.1 神经网络

神经网络是监督学习的重要实现手段, 通过数次线性运算和非线性运算来拟合目标映射, 包括输入层、隐藏层和输出层. 输入层由训练集数据组成; 隐

图1 监督学习两大任务与即时诊断代表性应用的关系. 分类任务对应定性检测, 回归任务对应定量检测. 图像检测同时包含分类与回归任务, 通常需要先确定图像中目标物的位置(回归), 再对该目标物进行分类(分类) (网络版彩图)

Figure 1 The relationships between two major tasks of supervised learning and representative POCT applications. Classification task is for the qualitative detection and regression task is for the quantitative detection. Image-based detection contains both classification and regression tasks. Typically, it is necessary to first localize the objects in the image (regression task), then classify the detected objects (classification task) (color online).

藏层包含若干层神经元; 输出层用来显示输出结果. 每个神经元包含两部分, 一是线性运算部分, 包含权重(W)和偏差(b)两种参数, 由随机数初始化; 二是激活函数, 通常为一个非线性函数 $g(z)$, 做非线性运算. 简单的神经网络结构和神经元内部构造如图2(a)所示. 对于任意输入 x , 神经网络都有对应的输出 $\hat{y}$, 并以缩小输出值 $\hat{y}$ 与输入 x 对应的标签 y 的差距为目标不断更新内部参数, 这一过程称为训练. 训练完成后, 保存神经网络中的所有参数, 用于后续的预测. 通常, 需要使用新的带有标签的数据集输入到训练完成的神经网络中, 检查其是否能够对新的数据进行良好的预测: 将预测结果和标签进行比较, 可以评估神经网络的表现. 该数据集称为测试集.

随着数据量的增加和数据特征的复杂化, 简单的浅层神经网络已无法满足当今数据处理的需要, 因此, 以多层神经网络为基础的深度学习被广泛关注. 与浅层的神经网络相比, 深层神经网络可以拥有更复杂、更多样化的结构, 对训练集规模的需求更高. 这些结

构是针对特定任务进行设计的, 在处理某一类数据或解决某一类问题时具有优势. 例如, 循环神经网络(RNN)^[29]便是一种针对时间序列信号和前后有所关联的数据的神经网络. RNN引入了记忆机制, 在处理某一时刻的信号时, 会考虑到之前时刻的信号. 在即时诊断中, 存在大量的时间序列信号信息, 如心电图结果等. 研究者通常需要从这些信号中手动提取特征(如波长、振幅), 这使得数据的处理分析过程高度复杂化, 难以满足即时诊断的要求. 而RNN则提供了新的思路, 在心电图结果分析领域已取得了广泛的应用^[30,31]. 深度信念网络(DBN)^[32]相对于其他深层神经网络较易训练, 可适应小数据集. 即时诊断中, 部分检测手段十分昂贵, 检测结果难以获取, 这导致研究者难以取得大量数据作为训练集, 其他深层神经网络无法准确进行诊断. 而DBN则提供了解决这一问题的手段, 如Zeng等^[33]在实验数据稀缺(仅有18张图片作为训练集)的情况下, 使用DBN在纸基平台上实现了对人绒毛膜促性腺激素浓度的定量检测.

图2 神经网络原理示意图. (a) 简单神经网络示意图(左)和单个神经元内部结构(右); (b) 简单卷积神经网络示意图(网络版彩图)

Figure 2 Schematic diagram of neural network. (a) Schematic diagram of a simple neural network (left) and the inner structure of a single neuron (right); (b) schematic diagram of a simple convolutional neural network (color online).

除序列信号外, 图像也是即时诊断理想的分析对象, 其拥有易于获取(如仅通过智能手机便可获取)和高通量(图片中可以同时包含大量待检测物)的特点. 目前即时诊断中的图像处理主要有两个需求, 一是在图像中定位目标, 如病变区域、特定细胞(通过回归计算目标在图片中的坐标); 二是对目标进行分类, 如判断病变的具体种类或程度和细胞的类别. 但即时诊断领域图像处理手段的缺乏, 限制了检测流程的进一步简化, 这为擅长处理图像的神经网络提供了机遇. 普通的神经网络在处理图像时, 需要将高维数据转化为一维矩阵, 如将数据大小为 $(m,n,3)$ 的图片转化为大小为 $(m \times n \times 3, 1)$ 的矩阵. 这样可能会忽略数据中的一些特征(如相邻像素点之间的关系等). 为了更好地处理图片等数据, 卷积神经网络(CNN)应运而生, 其基本原理是以图像等矩阵数据作为训练集输入, 在每层神经网络处进行卷积运算来代替传统神经元中的线性运算, 之后经历激活函数和池化层, 得到输出结果, 使用梯度下降法优化卷积层和池化层中的参数, 如图2(b)所示. 卷积运算和池化运算的原理如图3所示. 在图像处理领域, 卷积神经网络已获得广泛应用. 2012年, Krizhevsky等^[34]使用深层卷积神经网络实现了对包含1000类物体的图像数据集的识别和分类, 标志着深度学习的兴起, 之后深度学习进入飞速发展的时代. Fast-RCNN^[35]、Faster-RCNN^[36]和mask-RCNN^[37]等卷积神经网络算法的提出, 完成了图像中的物体的定位和分类识别; 此外, Yolo^[38]、Yolo9000^[39]和Yolov3^[40]等算法大大提高了目标识别速度, 实现了对视频中物体的实时检测. 这类算法可以对图像中所有目标物体定位, 进而进行分类, 在即时诊断领域有广泛的应用, 已经被成功迁移到细胞检测的任务中, 解决了细胞计数通量低和不同细胞难以分类的问题(详见4.3节).

目前, 神经网络在即时诊断领域中的应用仍受到训练集规模过小的限制. 当使用的神经网络深度过深, 而数据集较小或者特征简单时, 可能出现过拟合. 过拟

合指神经网络过度适应训练集数据, 只能在训练集中取得良好表现, 但缺乏迁移能力, 在测试集中的表现不佳; 神经网络在测试集与训练集的表现相差较大. 尽管如此, 神经网络一旦训练完成, 便可装载于智能手机, 对使用者十分友好便捷, 使他们足不出户便可完成检测. 在存在大量图片、信号数据的即时诊断领域, 神经网络大有可为.

2.1.2 其他监督学习方法

对于即时诊断的研究者而言, 训练出表现良好的神经网络需要大量的经验和时间, 这使得研究者将目光转向非神经网络的其他监督学习算法. 较深度神经网络而言, 这些算法的功能较为单一, 根据人工提取的特征完成分类任务, 而无自动提取数据特征的能力. 事实上, 人工提取特征的工作量较大, 但因这些算法易于掌握, 能够适应小训练集, 所以仍被广泛使用.

分类问题在即时诊断中十分常见. 多数情况下, 需要解决判断被检测者是否患有某种疾病的二分类问题. 支持向量机(SVM)^[41]是监督学习中的重要算法之一, 广泛应用于二分类问题. SVM将样本视为 n 维空间中的点, 样本的每一个特征是一个维度. 这些特征是根据检测结果人为计算的, 如在细胞图片中, 计算每个细胞的面积(即占用了多少个像素点)和亮度(根据颜色信息计算). 根据这些特征, 可以完成对细胞的分类. 在由拥有若干特征的样本构成的空间中, SVM可以寻找一最优超平面(除此超平面外, 空间中剩余的维度为1), 从而将不同类别的样本分隔开. 在二维平面中, 最优超平面, 是指使两类样本间隔最大的直线(图4a). 尽管深度学习拥有强大的分类问题处理能力, 但是SVM凭借样本量需求低、训练速度快和能够适应新增加的样本等优点, 在即时诊断领域被广泛应用, 已经在DNA分类^[42]、DNA结合蛋白的识别^[43]、细胞的分类识别等问题上都取得了进展^[44]. 上述场景中, SVM处理的数据都具有如下特点: 本身构成复杂; 特征的维度高

图3 卷积运算(左)和最大池化运算(右)的示意图(网络版彩图)

Figure 3 Schematic diagram of convolution operation (left) and max-pooling operation (right) (color online).

图 4 支持向量机(SVM)和K临近算法(KNN)示意图. 为了方便可视化, 所有数据点均只有两个特征. (a) SVM示意图. 图中红线为两类点的分界线. 该分界线使两类点的距离最大(即蓝线和黄线的距离). (b) KNN示意图. 图中红色的点代表新输入的未知类别的样本. 它离若干绿色类别点的距离最近, 被划分到绿色类别中(网络版彩图)

Figure 4 Schematic diagram of support vector machine (SVM) and K nearest neighbors algorithm. For better visualization, all data is assumed to only endow two features. (a) Schematic diagram of SVM. The red line in the figure is the dividing line for the two classes of points. The dividing line maximizes the distance between the two classes (that is, the distance between the blue line and the yellow line). (b) Schematic diagram of KNN. The red dot in the figure represents newly entered samples of unknown class. It is classified into the green class due to its smallest distance to the green points (color online).

(即可手工提取或多角度测量出多种特征); 判断的难度大, 准确率低, 需联合应用. 经过改进, 目前也有可以进行多分类的SVM. 此外, 与支持向量机类似, 寻找一个最优超平面, 使所有点到平面的距离之和最小, 称为支持向量回归(SVR), 可用来检测物质浓度, 如Liu等^[45]使用SVR对黄体激素的浓度实现了定量检测.

K临近算法(K-nearest neighbors, KNN)^[46]同样是较为简单且常用的分类方法. KNN的基本原理是, 当一个样本与其他K个样本在空间中距离相近时, 该样本的类别与这K个样本中多数样本所属类别相同, 如图4(b)所示. 例如, 一个细胞的颜色、大小、形状与4个红细胞和1个白细胞十分相似($K=5$)时, 便认为该细胞为红细胞. KNN算法需要标签, 但无需训练过程, 这种算法称为惰性学习算法, 成本低, 较为简单. 但对于每一个新加入的待判断样本, 都需要重新计算距离, 速度较慢. 在即时诊断中, KNN可以和SVM共同使用, 完成对目标物的分类后, 再根据算法的表现, 选择最终使用KNN或SVM^[47].

决策树(DT)^[48]和朴素贝叶斯(NBM)^[49]算法也是较为常用的分类方法. 决策树包括分类树和回归树. 分类树是基于逻辑判断进行分类的算法, 对于每一个特征, 都使用一个节点进行逻辑判断, 再根据判断结果使用后续节点进行判断, 直到完成分类. 这些节点呈树状结构. 回归树基于相似的原理, 用于进行数据的

回归. 朴素贝叶斯通过贝叶斯原理, 计算一个样本在拥有特征 $[c_1', c_2', \dots, c_n']$ 的条件下, 属于某一类的概率. 这两种算法对训练集数据量的要求较低, 且算法速度较快, 但表现上略有欠缺^[50]. 此外, 在决策树的基础上, 还发展出了随机森林算法(RF). 由若干决策树组成森林, 其分类过程类似于投票, 对于某个输入样本, 每棵决策树给出一个分类结果, 即投票给该结果, 票数最多的类别即为该输入样本的类别^[51]. 随机森林可以较好地对抗过拟合, 并且需要人工调试的参数较少, 对用户较为友好^[52].

总体而言, SVM、KNN和RF都有较高的准确率^[53], 根据Murugan等^[47]对皮肤癌检测的研究, SVM的准确率、特异度、敏感度都高于KNN和RF. 但这三种分类算法在不同任务中有不同的表现, 通常难以评价它们的优劣. 在诊断中, 可以同时使用SVM、KNN和RF, 并比较其分类效果, 以选择最终的分类方法. 朴素贝叶斯算法和决策树的分类准确率较低, 但训练所需要的样本量更小, 在检测成本高昂、检测数据难以获得的情况下, 仍有一定优势. 例如, Do等^[54]在数据集相对较小的情况下, 使用朴素贝叶斯模型实现了骨癌的诊断. 各类非神经网络监督算法的特点对比见表1.

2.2 无监督学习

即时诊断中监督学习的应用仍面临一些问题. (1)

表 1 各非神经网络的监督算法在即时诊断任务中的特点对比

Table 1 Characteristics comparison of various supervision algorithms (which are not based on neural network) for POCT tasks

算法	适用任务	样本量需求 ^{a)}	计算速度	分类准确率 ^{b)}	其他优势	应用场景	参考文献
支持向量机	主要为二分类	纸基检测和微流控	快	87.1%~100%	适合复杂数据	检测成本不高, 训练集较为充足的情况, 通常同时使用这几种算法并根据结果的优劣进行取舍	[19,55~59]
K临近算法	多分类	分子检测: 50~200	慢		无需训练过程		
随机森林	多分类	细胞分类: >1000 步态检测: <30	快		对抗过拟合		
朴素贝叶斯	多分类	<30	快	76.0%~98.4%	特征之间相关性小时, 准确率较好	检测成本很高, 待检测的样本很少, 训练集稀少时使用	[60~62]
决策树	多分类	<30	快	>90%	树状结构十分清晰, 易于理解		[58,63]

a) 样本量需求来源于对对应的即时诊断参考文献, 已在参考文献一列标注; 该列仅为即时诊断任务提供参考, 不代表一般情况; b) 分类准确率来源于文中所引用的使用特定机器学习算法的研究中, 该算法的最低准确率和最高准确率; 对应的参考文献已在参考文献一列标注; 机器学习算法的表现受训练集质量、参数调整经验影响, 难以概述, 故该列仅为即时诊断任务提供参考, 不代表一般情况。其中, 训练得当的支持向量机、K临近算法和随机森林算法的分类准确率较为相近, 根据任务的差异略有不同, 故整合在一起表示

研究者手工提取数据特征时, 特征之间可能存在相关性, 从而影响监督学习的训练效果。(2) 对检测结果进行标记成本较高, 无法适应所有情况。因此, 无监督学习被引入即时诊断领域。与监督学习的不同在于, 无监督学习没有标签, 其根据人为设定的标准(如样本与样本在空间中的距离等), 直接使用算法提取数据样本的特征, 多用于数据的降维和聚类^[64]。降维可以解决手工提取的特征存在相关性的问题。对复杂的数据进行降维, 可以服务后续的监督学习, 减少训练时间, 提高监督学习的效果, 如Martinez-Murcia等^[65]使用降维手段提高了对帕金森数据集的分类准确率; 也可使用无监督学习方法训练提取良好特征的神经网络, 再将网络迁移到监督学习算法中, 如Torres-Soto和Ashley^[66]将使用无监督学习算法训练的网络迁移到卷积神经网络中, 提高了根据心电图数据对部分心脏病分类的准确度。聚类能够将没有标签的样本按特征进行分类。尽管无监督学习的分类表现不如监督学习^[67], 但在即时诊断研究中, 数据集仍不丰富、标签数据难以获得的情况下(如标记数据的成本过高), 聚类仍是重要的选择。

2.2.1 降维

当数据的信息特征过多时, 可能会影响学习算法的训练效果。因为在数据中并非所有特征都对分类结果有显著影响, 一些特征之间可能存在线性相关。这增加了训练负担, 提高了计算难度, 严重影响训练效果。所以, 将特征过多的高维数据转化为特征较少的

低维数据十分重要。降维是指将高维的数据映射到低维空间, 这一思想广泛地应用于疾病诊断的数据预处理中^[68]。目前, 较为常用的降维方法包括主成分分析法和自编码器等。主成分分析通过线性映射将高维数据中存在线性相关的若干个特征映射到低维空间中, 映射得到的特征正交。由于主成分分析只可进行线性映射, 拥有神经网络结构的自编码器得到了重视, 其既可进行线性映射, 也可进行非线性映射。但主成分分析和自编码器效果的优劣难以比较, 需要根据具体的应用场景进行实验。

2.2.2 聚类

聚类旨在将数据集中拥有相似特征的对象聚集在一起, 从而将数据集分成若干类。聚类广泛应用于生物领域, 如基因序列分析^[69]、蛋白质序列分析^[70]等。使用最为广泛的聚类算法为K均值算法^[64]。K均值算法接受一组数据, 通过不断迭代对分类结果进行优化, 从而完成分类。首先选择聚类数K, 随机在样本空间中生成K个中心, 即聚类中心。根据样本中每个数据点到这K个聚类中心的距离, 将距离一个聚类中心最近的数据点划分为一类。计算每一个类内部所有点的重心, 将聚类中心设置到该重心。重复上述步骤, 直到分类结果达到要求。目前聚类算法和神经网络逐渐接合, 在生物信息处理领域取得了越来越多的应用^[71]。

2.3 机器学习的常见指标

在即时诊断中, 常使用准确率、敏感度、特异

度、ROC (receiver operating characteristic)和AUC (Area Under the Curve)等指标判断机器学习算法分类结果的好坏, 现介绍如下.

2.3.1 混淆矩阵

混淆矩阵可以清晰地呈现机器学习算法的分类结果和真实结果的差异. 假设二分类问题中样本可以分为两类, P (positive)和 N (negative), 其混淆矩阵见表2. 当样本的真值为 P , 且预测结果也为 P 时, 样本称为 TP (true positive); 样本真值为 N , 预测结果为 P 时, 样本称为 FP (false positive); 样本真值为 P , 预测结果为 N , 样本称为 FN (false negative); 样本真值为 N , 预测结果为 N , 则样本称为 TN (true negative). 混淆矩阵中展示的为各种类型预测结果的概率或各类结果包含的样本数量.

2.3.2 即时诊断常用指标

准确率是最为常用的分类指标, 指预测结果正确的样本数与总样本数的之比, 表示为

$$\text{Accuracy} = \frac{TP + TN}{TP + FP + FN + TN}$$

但仅使用准确率在很多情况下并不能充分反映分类模型的优劣. 当样本总量十分庞大, FN 和 FP 的数量相对较小时, 仍然能获得很高的准确率. 但在即时诊断领域, 数量极小的 FN 和 FP 样本也可以造成很大的影响, 如传染病检测, 即使 FN 为1, 也会造成病毒的扩散. 所以需要引入其他指标来评价分类模型的优劣.

特异度和敏感度常用于即时诊断中, 用以评价模型对患者进行错误诊断的可能性. 特异度(specificity)用以评价模型识别非患者的能力, 指在实际未患病(真值为 N)的样本中, 被检测出未患病的样本占比, 表示为

$$\text{Specificity} = \frac{TN}{TN + FP}$$

表 2 混淆矩阵
Table 2 Confusion matrix

预测结果	真实结果	
	P	N
P	TP	FP
N	FN	TN

敏感度(sensitivity)用以评价模型识别患者的能力, 在重大疾病或传染病的诊断中十分重要, 是指在实际患有疾病(真值为 P)的样本中, 被检测出患病的样本占比, 表示为

$$\text{Sensitivity} = \frac{TP}{TP + FN}$$

特异度和敏感度难以同时达到很高的数值, 一者的提高会导致另一者的降低. 所以在评价模型时, 应当根据实际需求对这两个指标有所侧重. 当希望尽量降低假阳性(FP)的比例时, 更侧重于提高特异度. 当不希望出现假阴性 FN 时(如传染病诊断不希望漏诊), 应更侧重于提高敏感度.

多数分类方法会设定一个阈值, 将计算结果小于阈值和大于阈值的样本分为 N 和 P 两类. 不同的分类阈值会导致模型产生不同的特异度和敏感度. ROC曲线可以用来寻找一个阈值, 在该阈值时, 特异度和敏感度都足够高. 设有一直角坐标系, 横轴为FPR, $FPR = \frac{FP}{FP + TN}$, 即Specificity; 纵轴为TPR, $RPT = \frac{TP}{TP + FN}$, 即Sensitivity; ROC曲线是在不同分类阈值下, 模型分类结果在FPR-TPR坐标系内的点组成的曲线. AUC是指ROC曲线与横坐标围成的面积. AUC越大, 预测结果中真阳性越多, 假阳性越少, 方法的性能越好.

2.4 小结

机器学习主要分为监督学习和无监督学习. 通常情况下, 监督学习用来取得最终的检测结果, 其功能包括回归和分类; 无监督学习通常用来辅助训练监督学习算法. 机器学习能够处理的数据形式并无严格的限制. 在即时诊断中, 图像、时间序列信号(电流、声波等)、和时间无关的连续信号(光谱等)、其他离散的检测数据(某种物质的表达水平等)等能够表达待检测物特征的数据都可以作为机器学习处理的对象, 且这些数据可以是测量得到的原始数据, 也可以是在原始数据上人为加工得到的信息. 但数据需要慎重选择以取得更好的效果. 机器学习还拥有多种成熟的评价指标, 可以适应即时诊断中的各种需求. 总结以上方法, 我们推荐可如图5根据即时诊断得到的数据类型来选择机器学习方法.

图 5 根据即时诊断得到的数据类型选择机器学习算法的路线图. 图中蓝色框表示即时诊断所获得的数据类型, 紫色虚线框内表示机器学习算法的种类, 粉色框表示机器学习算法能够完成的任务类型. 其中绿色箭头表示检测的样本量十分充足的情况, 红色箭头表示检测的样本量较少的情况. 样本量十分匮乏时, 可尝试选用朴素贝叶斯和决策树算法(网络版彩图)

Figure 5 The roadmap for selecting machine learning algorithms based on the data type of POCT tasks. The blue boxes in the figure indicate the obtained data type; the purple dashed boxes indicate the preferred type of machine learning algorithms, while the pink boxes show the target tasks and applications. The green arrows correspond to the situations when the number of samples are in a huge amount, and the red arrows correspond to the situations when the samples are insufficient. When the samples are very scarce, naive Bayes model and decision tree algorithm are recommended (color online).

3 机器学习在纸基即时检测中的应用

纸基即时检测技术通常将纳米技术应用在易于生产、亲水的纸张上, 以纸张为载体制作芯片, 提供微流控平台进行生物化学检测, 主要分为侧流层析检测试纸(LFAs)、纵流层析检测试纸(VFAs)和纸基微流控芯片检测技术(μ PADs)三类; 并且可以满足世界卫生组织提出的ASSURED (成本可负担、敏感、特异、用户友好、快速且稳定、无需大型设备且可运输至客户)检测标准^[72,73]. 其基本原理是待检测物与检测试剂在纸基检测芯片上发生反应, 产生光学、热学、电磁等形式的信号, 并通过对信号的分析实现定性或定量检测. 纸基检测芯片通过毛细作用在纸张上构建了无需外力的微流控平台, 和其他即时诊断方式相比, 具有低成本、便携、反应面积大、技术原理简单等优势^[74,75].

纸基即时检测技术最早只能使用试纸条进行简单的定性检测. 随着对检测需求和检测复杂度的提高, 免疫层析检测技术得以发展. 免疫层析检测主要包含侧流免疫层析检测和垂直流免疫层析检测两大类. 侧流免疫层析检测试纸主要组成部分为样品垫、结合垫、检测垫和吸水垫. 当待检测样本的液滴滴至样品垫后, 在吸水垫产生的毛细作用下, 样本液滴流经结合垫, 和

特定原子结合(如纳米金颗粒), 在检测垫上与抗原发生显色反应, 形成表示结果的检测线和用以校验的控制线. 垂直流层析免疫检测与侧流层析免疫检测的基本原理大致相同: 待检测试剂中的目标抗原与抗体和纳米金颗粒结合, 形成可见的有色斑点, 可使用肉眼或仪器读取结果, 完成检测. 与LFA相比, VFA具有更强的多通道检测能力和更短的检测时间, 但需要外力来驱动液体流动^[76]. 为了在纸基上获得更好的生化反应控制能力, 纸基微流控芯片得以发展. 纸基微流控芯片通过在纸基上使用喷墨打印、石蜡打印、激光打印等方式制造微流通道, 并利用毛细作用控制流体的流动, 使不同试剂发生反应, 最后通过比色、电化学、荧光等传感技术进行检测^[77]. 该技术凭借快速、简便、成本低等优点, 在医疗诊断领域得到了广泛应用^[78]. 近年来, 用于酶分析、DNA检测、蛋白质组学分析^[79]的数字微流控生物芯片(digital microfluidic biochips)也开始以纸张为载体, 发展成为纸基数字生物芯片(paper-based digital microfluidic biochips). 纸基数字生物芯片与传统应用毛细作用的纸基芯片不同, 通过控制电极电位来控制液滴沿设计路线进行移动, 实现液滴的混合和生化反应, 具有价格低、反应快的特点.

从诸多研究成果可以看出, 纸基即时检测已经从早期简单的定性分析逐渐发展到定量分析, 并开始与

智能手机平台进行结合. 例如, Konnaiyan等^[80]设计了装载于智能手机平台的颜色度量框架, 实现了蛋白质和葡萄糖浓度的高灵敏度定量检测. 纸基即时检测已经在医疗诊断领域取得累累硕果, 涵盖血糖检测^[81]、蛋白质检测^[82]、RNA检测^[83]、DNA检测^[84]等领域. 目前, 纸基即时检测开始追求更高的准确率. 应用机器学习算法可对检测结果信号进行分析, 在尽可能不增加检测成本的情况下挖掘信号特征, 提高检测的准确率. 现对机器学习在纸基检测中的应用介绍如下.

3.1 机器学习在纸基数字微流控芯片设计中的应用

纸基数字微流控芯片通过喷墨打印并使用碳纳米管(CNT)打印若干电极和电极的控制线, 并在芯片表面涂有电介质和油膜, 通过激活或关闭电极来控制多个液滴在芯片表面移动, 完成生化反应^[85]. 然而, 芯片的设计中存在十分复杂的布线路径问题. 在某一个电极被激活后, 连接电极的控制线会产生电场, 从而干扰控制线附近液滴的运动, 因此需要对控制线进行合理的排布以避免干扰^[86]. 为了解决这一问题, Datta等^[87]使用SVR计算芯片中每个区块拥塞的概率 $P(c)$ 来指导布线. 对于芯片上电极之外的区域, 划分为若干方形区块, 每个区块中都包含数目相同的网格点. Datta团队将多个芯片作为训练集, 为每个芯片的所有区块计算出安全系数 SF ($SF=1-P(c)$). 安全系数越低, 表明该区块越容易出现拥塞, 其内部的网格点则越不易被设定为布线路径. 使用训练集对SVR进行训练, 使SVR能够拟合区块的安全系数. 训练完成后, 将未布线的芯片输入到SVR中, 计算每个区块的安全系数, 并设定阈值, 筛选出安全系数高于阈值的区块, 进行布线, 从而完成芯片的设计. 基于此方法, 液滴运动受到干扰的问题得以解决, 且布线所需的线长减小, 进一步降低了纸基数字微流控芯片的制造成本.

3.2 机器学习在纸基芯片结果分析中的应用

现有的纸基芯片主要基于毛细作用进行免疫检测和分子检测, 通常要求肉眼读取显色结果, 只做定性分析. 近年来, 定量分析也取得了巨大发展, 但受到试剂稳定性、人工操作和胡克效应(也称钩状效应)等因素的影响, 纸基检测芯片作为即时诊断的一种, 与实验室中高精度的检测仍存在准确率和灵敏度的差距^[78,88].

越来越多的研究团队开始将机器学习和纸基检测芯片进行结合, 判断检测物的浓度, 实现疾病诊断. 这些研究的基本思路是, 搭建神经网络, 将显色结果的图片输入神经网络中进行处理, 实现图片的图像分割、颜色识别等功能. 之后进行分类, 得到待测样本的阴性/阳性结果或被检物的浓度梯度.

3.2.1 机器学习在分类问题中的应用

纸基芯片检测结果的分类主要包括两大类问题.

(1) 对单一或多种待检测目标物进行阴性阳性的分类, 判断样本中是否包含这些目标物. 例如, 对于单一目标物, Joung等^[16]使用4层神经网络实现了莱姆病的高敏感度和高特异度的快速检测(图6a). 传统的莱姆病检测成本高昂, 且耗时通常大于一天, 但敏感度小于50%. 应用神经网络后, 检测的AUC高达0.95, 敏感度和特异度分别达到了90.5%和87.0%, 同时检测成本缩减至原来的1/10, 检测时间缩短到近20 min, 较传统实验室检测方法取得了巨大的提升. 该研究的基本思路是, 使用多通道免疫层析法检测7种螺旋体抗原和一种合成肽, 得到传感膜呈现的显色图像, 并将图像中的显色圆斑进行分离, 再输入神经网络中进行分类, 得到受测样本是阴性或阳性的判断结果. 又如, Yan等^[59]使用SVM对磁性纳米粒子标记的侧流层析免疫检测产生的微弱磁信号进行分类, 取得了较高的准确率和敏感度, 解决了传统检测方式难以分析微弱磁信号的问题(图6b).

多检测物通常出现在 μ PAD的检测中. 为了克服 μ PAD检测准确率较低的短板, 且不增加仪器的复杂度, 使用机器学习算法分析颜色是直接而有效的选择. 对于 μ PAD, 检测样本难以获得, 无法应用复杂的深度神经网络. 非神经网络的机器学习算法如SVM、KNN等成为理想的选择, 但这些算法的表现优劣根据具体任务有所不同, 难以概述, 通常研究者需要同时使用几种分类算法, 比较它们的表现. Jiménez-Carvelo等^[89]使用SVM为 μ PAD的改善提供了方法. 该团队使用基于比色传感器的3D μ PAD对四种离子(乙酸根、氰根、氟离子和磷酸根)进行检测, 并应用几种算法对四种离子进行分类, 其中SVM取得了最佳效果. 在该研究中, 3D μ PAD的微流通道被设计成“十”字形, 并在“十”字的四个端点发生化学反应, 不同的离子会产生不同的颜色. 之后提取四种显色离子图像中的特征作为训练集

图6 机器学习在纸基即时诊断中的应用。(a) 机器学习算法应用于垂直流层析试纸,以传感膜的显色斑点来检测莱姆病^[16]; (b) 通过使用机器学习算法分析纸基检测产生的磁信号来诊断疾病^[59]; (c) 机器学习算法应用于侧流层析试纸定量分析,以DBN辅助提取控制线和检测线特征并拟合hCG浓度^[33,91] (网络版彩图)

Figure 6 The applications of machine learning in paper-based POCT. (a) Machine learning algorithm applied in a vertical-flow paper assay to diagnose Lyme disease by detecting the colorimetric spots ^[16]; (b) machine learning algorithm applied to analyze the magnetic signals generated in lateral flow paper-based assay ^[59]; (c) machine learning algorithm applied to the quantitative analysis of lateral flow strips. DBN is used to extract the characteristics of the control line and the test line; then the hCG concentration can be predicted ^[33,91] (color online).

输入SVM,可成功地对四种离子进行分类,并取得比传统 μ PAD检测方法更高的敏感度、特异度和AUC,减小了传统 μ PAD的低敏感度限制,提高了 μ PAD的表现。通过与机器学习的结合, μ PAD在克服低准确率、低敏感度方面取得了巨大进展,且并未增加成本和检

测时间,这无疑为实现低成本、快速、高准确率的即时检测技术开拓了新的道路。

(2) 根据纸基检测的显色结果对浓度梯度进行分类。纸基即时检测中,难以得到待检测物浓度的具体数值,因为反应产生的颜色在不同浓度下是相近的,

肉眼难以准确地将颜色与浓度梯度对应. 使用机器学习算法, 可以发掘颜色和浓度之间的量化关系, 拟合颜色特征和被检测物浓度的关系. 出于降低成本的考虑, 定量检测会通过对浓度梯度进行分类来实现, 神经网络的输出为长度等于浓度梯度数目的表征浓度梯度分类结果的数组. 这类任务有两个特点: 数据集难以获得, 需要使用对训练集数量要求较低的机器学习算法. 为了避免过拟合, 可以手动缩减数据的特征, 即从检测得到的图像中手动提取某些特征, 再训练机器学习算法. 所以, 研究者会选取适应小数据集和复杂度较低的算法, 如DBN和SVM等; 或者选取层数较少的神经网络. Foyсал等^[55]将侧流层析检测与智能手机平台结合, 使用SVM对被检测物的浓度进行分类. 用户只需要对检测线和控制线进行拍照, 而无需过于在意拍照的角度, 便可以获得被检测物的浓度量级(10 fg、100 fg、1 pg、10 pg、100 pg), 准确率高达98.00%. 该研究还拟合了图像信息和检测物浓度的关系直线, 实现了定量分析. 与Zeng等^[33]的研究思路不同, 在图像分割即检测线和控制线的提取过程中, Foyсал等^[55]并没有使用神经网络, 而是使用了基于阈值分割的非机器学习算法. 随后, 计算了检测线和控制线的像素强度的比值 T/C , 使用 T/C 输入到SVM中进行分类. 还开发了相应的手机应用, 实现了即时诊断和智能手机平台的结合. 机器学习也在基于其他信号形式的免疫层析检测中展现出了良好的前景. 同样对于浓度, Lee团队^[90]通过训练简单的神经网络, 拟合了 μ PAD的印刷四色通道下的颜色数据和葡萄糖浓度的关系, 实现了对不同葡萄糖浓度级别(第一级: 0, 0.5, 1 mM; 第二级: 3, 4.5, 6.5 mM; 第三级: 10, 12.5, 15 mM)的分类检测, 并且取得了91.2%的准确率.

3.2.2 机器学习在浓度拟合中的应用

除了通过对浓度梯度实现定量检测外, 神经网络也可以直接拟合输入图像和具体浓度数值之间的关系. 此时, 神经网络的输出为一个表征浓度的数值. Zeng等^[33]首先使用DBN实现了金标免疫层析法的定量分析, 完成了单一检测物浓度的计算(图6b). Zeng等将人绒毛膜促性腺激素(hCG)作为目标检测物配制成不同浓度的溶液, 在金标免疫层析检测芯片上进行检测, 产生检测线和控制线后, 拍照并生成18张灰度图像, 将图像作为训练集输入深层信念网络中进行训练,

使网络具有分割与识别检测线和控制线的能力. 他们使用8种浓度的检测物对图片分割效果进行测试, 对检测线和控制线的平均分类准确率达到97.805%. 成功分割检测线和控制线后, 根据朗伯比尔定律, 使用检测线和控制线的灰度值, 计算出每种hCG浓度下对应的积分吸光度(RIOD), 并使用最小二乘法拟合出RIOD和不同hCG浓度的关系直线, 从而实现定量分析. 实际上, 拟合关系直线可以看作是一种简单的、对数据集要求极低的机器学习算法. 此外, Ballard等^[88]使用相似的思路, 搭建了用于定量即时诊断的深度学习框架, 并对高敏C-反应蛋白进行了高敏感度的定量检测. 在侧流层析芯片上, 他们使用神经网络筛选出反应区域和反应条件的最佳组合, 在此组合下, 检测的效果最好. 之后, 该团队使用预先配置的浓度密集分布在某一区间的溶液作为训练集对神经网络进行了后续训练, 使神经网络能够输出准确的浓度, 完成了高敏C-反应蛋白的定量检测. 与传统的定性检测方法相比, 机器学习算法综合反应结果的多种特征显著提高了检测的准确率, 降低了假阴假阳的比例.

4 机器学习在微流控检测中的应用

微流控技术通常是指通过外部的场, 如电场、磁场、压力场等, 在特征长度小于100 μm 的微型通道中对流体进行操控的技术^[92,93]. 微流控技术有两个重要的特点: 一是尺度小, 在即时诊断中, 微流控技术的应用使得检测所需要的样本量和试剂量大幅减小, 检测设备的体积也大幅缩小; 二是流体在微流通道的流动为层流, 意味着微流控技术可以对分子进行稳定的控制, 从而提高检测的准确率和灵敏度^[94-96]. 此外, 基于微流控技术的检测芯片在制造工艺上趋于简化, 在制造成本上趋于低廉. 常见的微流控芯片的制造材料包括玻璃、聚合物等. 目前, 出于制造成本和制造工艺的考虑, 通常使用塑料制作微流控芯片, 这不但降低了微流控芯片的成本, 简化了工序, 并且提高了芯片的稳定性. 综上所述, 微流控技术的引入, 使即时诊断技术向低成本、高准确率、良好便携性和经济化的方向发展, 为即时诊断技术带来了新的机遇.

目前在即时诊断中, 微流控技术已获得广泛应用, 涵盖细胞检测、蛋白质检测和核酸检测等领域. 在实验室中, 这些检测因为需要不同功能模块的精密配合,

因此, 检测的设备成本和人力成本很高. 而微流控技术将多个功能模块集成在一个微小的芯片中, 大大降低了检测的成本, 从而可实现芯片实验室(lab-on-a-chip)的理念. 例如, Lu等^[97]使用微流控技术产生液滴包裹细胞, 将液滴中的细胞的数目转化为电信号, 实现了人体细胞的高精度计数; Tang等^[98]开发了集成的微流控芯片, 可以进行试剂的存储和反应, 实现对癌症标记物蛋白的快速自动化检测, 其检测的准确率甚至高于ELISA. 但是, 微流控技术仍然面临着一些挑战. (1) 微流控芯片的设计依赖于复杂且耗时的数值模拟和大量实验, 并且芯片的精度受到数值模拟精度和设计人员水平的限制^[99], 这增加了微流控芯片的设计成本. (2) 微流控技术应用中会产生大量数据, 庞大的数据量远超出了研究者的分析能力^[93]. (3) 研究者对于检测精度的追求仍然未达到尽头. 因此, 在微流控技术领域, 人工智能以其强大的数据分析能力展现了新的可能性, 在微流控芯片的设计制造、细胞检测、蛋白质检测和核酸检测领域都已取得相当程度的进展, 分类介绍如下.

4.1 机器学习在微流控芯片的设计和控制层面取得的进展

目前, 由微流控芯片自动化设计手段缺失导致的较高的设计成本仍然是微流控技术应用于即时诊断的一个障碍: 设计者需要进行复杂且耗时的数值模拟和大量的实验修正来设计可以达到预期要求的芯片. 尽管随着微流控芯片设计工艺的不断改进, 成本已经有所降低^[100], 但人工智能无疑为其自动化设计提供了新的思路. Lashkaripour团队^[101]使用多种神经网络实现了微流控芯片的自动化设计. 该团队使用神经网络对由不同设计参数(如流速、毛细管数)所产生的设计效果(如液滴生成速率、生成液滴的直径等)进行学习, 实现了根据用户需求自动生成设计参数的目标. 首先, 使用微切削工艺以低成本生产大量拥有不同设计参数的芯片, 并进行实验, 记录它们的设计效果. 之后将这些芯片的设计参数作为样本, 设计效果作为标签, 送入不同的神经网络模型中进行训练, 评估训练效果, 选取效果最优的神经网络模型. 得到该神经网络模型之后, 将用户的目标设计效果作为目标, 随机生成设计参数, 并使用梯度下降法不断优化设计参数, 直到神经网络演算的设计效果与目标设计效果大体相同, 最终参数

即为设计结果(图7a). 这项技术的优势在于, 设计者无需深入掌握神经网络和其他数值模拟的相关知识, 仅通过使用开源的代码和已经构建好的数据库便可以完成设计, 从而降低成本, 使设计者专注到自己的研究中. 由于可以低成本地获得大量芯片数据, 研究者可以设计深层神经网络以获得良好的结果.

微流控技术应用于即时诊断的另一个障碍是实验过程中的自动控制. 应用微流控技术需要人工移液操作并将微流控芯片与其他外部设备连接^[90]. 额外的人工操作和设备的笨重都与即时诊断的理念相悖. 为了解决这些问题, Dressler等^[104]提出了使用深度神经网络, 根据显微镜图像, 实时对微流控环境进行调控的方法. 通过控制层流速度和液滴尺寸证明了其方法的有效性. 在层流速度的控制中, 通过深度神经网络调节微流通道中两种液体的交界面位置. 通过对当前交界面图像的特征提取和分析, 使神经网络可以自动控制两种液体的流速, 从而实现调节. 此外, 通过实时调整液体流速, 将微流控芯片中生成的液滴的大小控制在预定值. 根据实验结果, 训练良好、结构优良的神经网络在调控微流体实验环境中的表现已经超过了专业实验人员, 并且运行该神经网络对运算设备没有很高的要求. 这意味着在即时诊断领域, 人工智能有着以低代价实现高精度自动控制的潜力.

4.2 机器学习在微流控细胞检测中的应用

人工智能在细胞检测中取得了广泛的应用, 主要包括细胞的计数和分类识别. 主要有两种思路, 一是使用卷积神经网络直接处理含有多个细胞的图像, 应用Mask-RCNN等已经成熟的算法完成对图像中细胞的定位和分类. Huang等^[105]基于卷积神经网络开发了提高细胞图像分辨率的算法, 该算法可以在不降低检测系统通量的情况下, 将细胞图像分辨率提升四倍. Huang等将该算法应用到检测系统中, 对包含红细胞和HepG2细胞的样本进行细胞计数, 得到了与Accuri C6流式细胞仪相当的结果. 该研究为高通量下细胞的计数打下了基础, 但神经网络并没有直接被用于在图像中计数细胞. Xia团队^[102]通过卷积神经网络实现了对血液中白细胞的直接检测和计数. 该团队使用Faster-RCNN算法对微流控芯片中的血细胞显微镜照片进行了分析, 成功识别出血液中的白细胞, 并标记出了白细胞的位置, 得到了图像中白细胞的数目(图7b). 使用

图 7 机器学习在微流控芯片检测中的应用. (a) 利用神经网络算法设计微流控芯片结构参数的示意图^[101]; (b) 利用Faster-RCNN算法对图像中的白细胞进行识别^[102]; (c) 利用KNN算法处理拉曼光谱信号对癌症患者进行诊断^[19]; (d) 利用RNN算法处理碱基通过纳米微管时产生的电流对DNA进行测序分析^[103] (网络版彩图)

Figure 7 Application of machine learning in microfluidic chips. (a) The structure parameters design of microfluidic chips based on neural network^[101]; (b) recognition of white blood cells in images based on Faster-RCNN algorithm^[102]; (c) analysis of Raman spectrum signals based on KNN algorithm for cancer diagnosis^[19]; (d) analysis of the nanotube-based DNA sequencing using RNN algorithm^[103] (color online).

Faster RCNN这一成熟的神经网络, 测试集白细胞识别的准确率达到到了可观的98.4%, 并且算法的计算速度可以达到实时检测的要求. 该研究的另一个亮点是使

用了在计算机视觉领域其他任务中已训练好的Faster RCNN参数, 以这些参数作为网络的初始参数进行训练, 使得该团队只使用了很小的数据集(50张图片做训

练集, 314张图片做测试集)便达到了很高的准确率, 进一步降低了检测算法开发的成本, 这种方法称为微调(fine-tuning)。目前, 基于智能手机的微流控传感器已经问世, 如Govindaraju^[106]为智能手机设计了小型的荧光显微图像拍摄装置, 并通过智能手机搭载的卷积神经网络实现了细胞的计数。第二种思路是从图像或其他检测仪器的结果中手动提取细胞的形态特征、光学特征等, 使用机器学习算法, 如神经网络、SVM等进行分类。Chen等^[107]通过训练神经网络, 在高通量和不使用染料对细胞进行标记的情况下, 完成了针对结肠癌细胞的白血球T细胞的分类。他们选定了细胞的16个特征, 并使用这16个特征进行训练, 使神经网络具有分类的能力。与传统方法相比, 该方法提高了17%的分类准确率。同样, Turan团队^[56]使用SVM在微流控芯片上实现了T细胞和B细胞的分类。整个检测流程约33 min, 分类的准确率、特异度和敏感度分别达到了94%、99%和90%, 且较传统检测方法拥有更低成本。此外, Rossi等^[57]通过SVM, 实现了对CD4+和CD8+两种难以区分的T细胞的分类, 并达到了88%的准确率。可以看出, 人工智能的应用, 使得细胞检测在保有较低成本的同时, 拥有了高速、高准确率和低成本的特点, 避免了传统细胞计数和分类过程中繁琐昂贵的细胞标记、分离的步骤。

4.3 机器学习在微流控分子检测中的应用

与细胞检测不同, 蛋白质、DNA、RNA等分子难以被拍摄出可提供给机器学习算法的图像。目前的主要思路是将分子结构信息转化为光电信号, 这类信号多为序列信号, 提取信号的某些特征, 如峰值、某一段波谱的均值与方差等, 使用机器学习算法进行分析。Banaei等^[19]根据五种蛋白质标记物(CA19-9、HE4、MUC4、MMP7和间皮素)的增强拉曼光谱, 使用KNN算法成功对患有不同疾病(胰脏癌、胰腺炎、卵巢癌)的患者进行了分类诊断(图7c)。作者对20个样本进行了检测(包含5个健康样本), 在微流控芯片上获取了五种蛋白质标记物的特定波长(单峰值为 1336 cm^{-1} 的Raman Reporter的共振波长)下的增强拉曼光谱, 去噪后, 在每个生物标记物的完整拉曼光谱上离散出1783个特征点。对于每个样本的每种生物标记物, 均测量10次, 共得到200组数据。使用KNN算法对数据进行处理, 对上述疾病均实现了高特异性和高敏感度的分类。他们

对照了使用增强拉曼光谱平均峰值进行分类的分类树算法, 证明了采用整个光谱有着更好的抗噪声能力。值得一提的是, 该文中还将微流控芯片与传统芯片进行对照, 显示微流控芯片测量增强拉曼光谱有更低的变异系数和更好的检测可重复性。对于时间序列信号, 即由不同时刻所记录的值所组成的信号, 或前后分布的点有所关联的信号, 在训练集充足的情况下, 使用RNN往往能获得更佳的效果。Boža等^[103]提出了使用RNN的基于MinION的DNA测序手段, 将碱基通过纳米管时产生的电流信号按高低差异分为各个段, 将各个段的电流平均值、标准差和段的长度作为特征, 训练RNN, 完成DNA测序(图7d)。该方法取得了和Oxford Nanopore公司非公开的Nanonet算法接近的准确率, 实现了DNA测序高准确率算法的开源。目前, 使用微流控芯片结合人工智能进行检测, 表现出了特征选取灵活、分类效果好的优势。然而, 上述研究都面临着数据集稀缺的问题。更少的数据集意味着研究者将使用更为简单的算法, 如KNN或者有更少隐藏层神经元的神经网络, 以避免过拟合。简单的机器学习算法限制了检测准确率、敏感度、特异性等的进一步提升。

5 机器学习在可穿戴设备中的应用

为了满足对患者的健康状况长期实时监控的需要, 即时诊断的另一个主要思路是将能够采集患者身体数据的传感器穿戴在患者身上, 以实现长期监控而不影响患者的日常生活。随着制作传感器的电子元件拥有越来越好的柔性和延展性, 非侵入式可穿戴设备逐渐走进人们的视野。可穿戴设备是一个物联网系统, 通过将生物传感器、样本处理、信号采集和处理、结果读取、能源供给诸多模块整合在一起, 可以测量和采集身体数据, 并将数据通过无线传输输入到云端或其他设备中^[108]。生物传感器从早期的便携式设备, 包括手表、衣服、绷带、眼镜等, 逐渐向接触式设备(attachable devices)和可植入式设备(implantable devices)发展^[109]。由这些生物传感器采集的身体数据十分广泛, 如心跳频率、血压、体温、体液成分、身体的移动速度和方式等。设备收集数据后, 使用内置算法进行分析或将数据上传至云端进行分析, 从而完成对患者自身健康状况的实时监控。

可穿戴设备很好地体现了即时诊断中以用户为中

心、实时检测和快速检测的理念. 与传统的即时诊断方式相比, 可穿戴设备具有诸多优势. 首先, 可穿戴设备获取身体数据的方式是非侵入性的, 这使患者拥有更加舒适的体验, 也会减少患者误操作的可能. 此外, 可穿戴设备能够实现24 h不间断数据提取, 提高对患者病情的监控能力. 然而, 实时监测意味着庞大的数据量. 这些可穿戴设备产生的数据量随时间呈指数增长, 因此, 借助计算机算法完成数据的处理和分析是必要的^[110]. 用于分析这些庞大数据的算法需要满足高准确率、高敏感度和高特异度的要求. 并且由于柔性可穿戴设备要完成实时的数据处理, 算法的速度也非常重要, 要在瞬间完成对当前数据的分析处理. 机器学习具有同时满足这两个要求的潜力, 因此在可穿戴设备领域得到了广泛的重视.

可穿戴设备诊断方法对机器学习算法的要求比其他即时诊断方式更高. 首先, 神经网络模型和参数所占用的存储空间要足够小. 尽管可以将数据上传到手机、电脑或者云端进行分析, 使用可穿戴设备中的芯片进行计算的需求仍然存在, 原因如云端建设的成本、户外使用需求、老年人对于电子设备使用的不擅长、数据安全和隐私问题等. 另外, 神经网络或其他机器学习算法计算的速度要足够高. 与其他即时诊断方式不同, 可穿戴设备装载算法的运算速度要能够满足实时监控的需求. 在受到可穿戴设备本身硬件条件和复杂的信号预处理过程的限制下, 可穿戴设备进行计算的速度仍然要保持很高的水平, 所以提高内部机器学习算法的运算速度非常重要. 为了保证可穿戴设备的有效性, 算法模型还必须具有很高的准确率. 人工智能在柔性可穿戴设备中主要的应用领域包括心电图的获取和分析以及其他心血管疾病的诊断、行动和姿势检测等, 现介绍如下.

5.1 机器学习在心血管疾病诊断领域的应用

2016年, 因心血管疾病死亡的人数高达1760万, 占全球死亡总人数的32.3%^[111]. 这为全球医疗带来了巨大的负担. 心电图作为诊断心血管疾病的重要依据而受到广泛重视. 在体表可以测量到由心脏跳动产生的电流变化, 心电图记录这些变化, 并为心血管疾病提供重要的诊断依据^[112]. 通常, 心电图由受过专业训练的卫生人员进行分析或使用软件辅助分析. 然而, 某些心血管疾病, 如心率不齐^[113], 是间歇性发作的疾病, 只

在某一时间段进行心电图检测未必能够检测到有效的特征, 从而影响诊断. 此外, 通过对这些间歇性发作的疾病进行24 h监控, 可在更大程度上保证患者的生命安全. 因此, 可穿戴设备和装载于这些设备上的算法十分重要. 基于可穿戴设备平台的机器学习心电图分析算法发展出了如下特征: 需求的数据量大但易于采集, 使用少数可穿戴设备如手表等即可完成采集(1导联或2导联), 无需多导联采集的心电图. 针对用户个人, 将用户个人心电图信息作为训练集的一部分, 可以提高算法的准确率, 算法轻量, 运算速度高, 且可以保持很好的准确率.

在心电图处理领域, 数据集较为丰富, 数据特征复杂, 深度学习算法往往有更好的表现. 目前, CNN和RNN表现出了对心电图数据的高适应性, 是目前分析心电图的主要深度神经网络. CNN擅长提取某一点数据与周围数据的联系, 能够充分发掘心电图的特征; RNN则能够顾及先前时刻的数据, 擅长处理心电图这种时间序列信号. 这两类神经网络在表现和速度上已经超越了传统的手工提取心电图特征的分析算法. 通过神经网络分析心电图的基本思路是, 使用通用数据库训练神经网络, 再将训练好的神经网络应用到新的、未包含在训练集中的患者身上, 这种方式称为Inter-Patient. 但患者之间的个体差异会影响心电图分析算法的结果. 使用标准数据库训练出的相同的神经网络应用于不同患者时, 神经网络进行分类的准确率会因为患者个体之间的差异而表现不佳. 因此, 研究者引入了patient-specific的训练思路对个体差异进行了补偿, 如Kiranyaz团队^[114]等. 该团队的训练集分为两部分. 一部分来源于患者自身的心电图数据, 这部分数据只针对特定的患者, 成为本地数据集, 不同的患者拥有不同的本地数据集. 另一部分来源于外部数据库, 称为全局数据集, 对所有患者都相同. 这一思路大大提高了心电图分类的准确率, 使得该团队对室性异位搏动(VEB)和室上性异位搏动(SVEB)的平均分类准确率分别高达99%和97.4%, 较之前的算法有所提升, 并且其算法将心电图采样点直接输入神经网络中进行训练, 避免了对心电图进行复杂的手工特征提取和繁琐的信号处理过程. 根据同样的针对患者进行训练的思路, Saadatnejad团队^[115]采用同样的思路开发了高速、稳定、轻量的心电图分类卷积神经网络, 实现了根据双通道心电图对VEB和SVEB的高准确度分类. 不足的

是,在上述团队的研究中,局部训练集来源于患者心电图的前5 min时间窗口内的部分数据,这种选择方式及其对算法表现的影响没有得到明确的评估。选择患者心电图中的哪些数据进行标记并作为局部训练集,如何选择,对算法的表现会造成什么影响仍不明确。Rahhal等^[116]对这一问题做出了探究。该研究通过两种标准(Entropy和Breaking-Ties)选择某一时间窗口内的患者心电图数据进行标记,作为局部训练集。第一种标准选择拥有最高Entropy值的心跳进行标记,作为局部训练集;第二种标准中,通过对神经网络的两个最高后验概率差值较小的心跳进行标记,生成局部训练集。其中,Breaking-Ties标准下,算法拥有更好的表现,且准确率、敏感度较之前的研究都有很大提升,对SVEB分类的准确率和敏感度分别达到了99.91%和92.85%;对VEB分类的准确率和敏感度分别达到了99.83%和98.78%。虽然结果十分可观,但对每一个使用者的心电图都进行人工标记的成本很高。为了解决这个问题,Zhai等^[117]提出了使用无标签患者数据的神经网络算法。该团队从患者的心电图数据中,使用无标签分类方法筛选出正常心跳数据,并将该数据和全局数据库结合,作为训练集对卷积神经网络进行训练。此外,使用无标签的针对患者的心跳数据(包含受测试患者的异常心跳数据),通过半监督的标签更新算法,对卷积神经网络的分类结果进行提升。该算法解决了需要人工标记用户心电图数据的问题,对VEB和SVEB的分类准确率分别达到98.2%和97.6%,并保持了较高的敏感度和特异度。除了CNN外,基于RNN的算法也取得了高准确率、高特异性、高敏感度的成果,同时具备轻量的特点^[113,118]。此外,Amirshahi与Hashemi^[119]和Hua团队^[120]将关注点放在算法对可穿戴设备造成的能耗负担上,在保持较好分类效果的同时,降低了算法的复杂度,以获得更低的能源消耗。

尽管patient-specific心电图分类思路取得了良好的进展,表现较inter-patient算法更佳,但拥有良好表现的inter-patient算法仍然是研究者的最终目标,因为其无需采集患者自身心电图数据进行训练,相较于patient-specific算法更加便捷。因此,inter-patient算法与机器学习的结合需要得到更多的重视。

5.2 机器学习在行动信号的检测

可穿戴设备的另一个应用思路是对人体运动进行

监测。可穿戴设备中的惯性传感器可以检测穿戴部位的加速度、角速度等数据;通过对这些数据的分析,可以判断穿戴者的行动(如步态、姿势)是否失常,从而对神经系统疾病进行诊断(如帕金森^[121]、共济失调症^[122]等)。经由可穿戴设备获取行动数据,使用各种机器学习方法对数据进行分析的模式已经得到广泛的应用。目前的研究中,获取测试者数据较为困难,成本高昂,对训练集需求较低的非神经网络监督学习算法仍占主导地位。Mazilu等^[123]首先将机器学习算法应用到步态监测上,使用并比较了多种监督学习算法,对可穿戴设备取得的加速度数据进行了分析,在训练集和测试集都来自同一个体的情况下,取得了良好的结果。此外,Jeon等^[124]、Aich等^[60]、Balaji等^[126]都使用不同机器学习分类算法对步态进行分析。由于强大的行动检测能力,可穿戴设备也被应用于摔倒监测中。基本思路是,通过可穿戴设备采集受试者摔倒时的数据(如加速度、角速度等),使用机器学习分类机进行分类^[127~129]。考虑到摔倒数据不易获取,Khan和Taati^[130]提出了基于自编码器的信号特征压缩方法,只使用受试者正常姿态下的数据,获得了较高的摔倒监测准确率。

目前,除了单一实现某一功能的可穿戴设备,已有较为成熟的、将多种检测功能集成在一体的可穿戴设备。苹果公司将摔倒监测、心电图监测和血氧监测等功能集成在Apple Watch内;又如,华为公司的HUAWEI Watch提供心率监测功能,可以筛查心率失常,还拥有监测佩戴者运动状态等功能。将多个即时诊断功能融合在一起是目前可穿戴设备的一大发展趋势。

5.3 机器学习依托手机平台的其他研究

上述研究为了完成特定的即时诊断任务设计了特殊的可穿戴设备。然而为了避免用户额外购买设备,使用智能手机进行疾病诊断是理想的选择。目前智能手机具备采集图像和声音信号的功能。如果能够仅靠用户平时可以拍摄到的图像和采集到的声音信号完成诊断,将极大地体现即时诊断的优势。这些信号可以直接输入智能手机中,由手机内搭载的机器学习算法进行分析,便可完成诊断。目前,已有研究实现了这一设想。Rana团队^[131]通过对牙龈进行拍照,使用卷积神经网络识别出了患有炎症的部位,以对牙周病进行提前诊断。这些研究使用户仅通过手机就可以在家中对疾病进行

诊断, 而无需购买和学习使用其他可穿戴设备, 这无疑满足了用户对检测便利性的需求. 又如, 对于新生儿疼痛这一难以诊断的症状, Salekin等^[132]使用婴儿哭声作为数据, 将哭声的频谱图作为数据集输入卷积神经网络, 成功区分了婴儿是否患有新生儿疼痛. 除了声音信号, 转化为照片的视觉信号也可以作为数据输入智能手机中进行诊断. 这种思路应用于诊断可以在人体皮肤或其他组织表面造成变化的疾病. Munia等^[133]通过 K 均值聚类算法实现了在皮肤照片中对牛皮癣斑块的分割, 分割的准确率较以往的算法提升了约10%. 并且, Munia等成功使用SVM实现了对牛皮癣的诊断, 将牛皮癣与正常皮肤区分开, 准确率达到了86.83%.

6 总结与展望

目前机器学习已经在即时诊断领域取得了广泛的应用, 涵盖相关芯片的设计、检测过程的控制与检测结果的分析, 为即时诊断带来了多方面的提升(图8). 对于检测芯片, 机器学习的应用改进了检测芯片的设计方式. 传统的检测芯片, 如文中提到的纸基芯片和

微流控芯片, 其设计模式具有计算复杂且难以保证质量稳定、依赖设计者经验等缺陷. 机器学习的应用, 使得设计过程向流程化发展, 避免了对设计者相关知识和经验的严格要求. 对于检测过程, 机器学习用以辅助对检测试剂行为的控制, 包括控制液体的流速、控制液滴形成过程和保护液滴的流动不受干扰等, 使检测过程向高度自动化发展. 机器学习在即时诊断中应用最广泛的领域是对检测结果的分析与处理. 目前检测结果的形式包含光信号、电信号、声信号、力学信号等, 多转化为图像、空间序列和时间序列输入到机器学习算法中进行处理. 通过机器学习算法, 即时诊断的结果取得了如下三方面的提升. 一是检测范围的提升: 原先难以检测的疾病(如新生儿疼痛)可以通过生化反应之外的途径被成功检测. 二是检测效果(准确率、敏感度和特异度等指标)的提升: 机器学习算法通过深入挖掘原始数据的特征, 克服胡克效应等问题, 从而取得良好的预测能力, 提升检测的各项评价指标. 三是对检测速度的提升: 通过应用机器学习算法, 可以提高检测的通量, 如将多个细胞涵盖在一张图片中进行计数. 而且, 使用训练好的神经网络替代原先的数

图 8 机器学习在即时诊断各个部分中的应用总结(网络版彩图)

Figure 8 Summary of the applications of machine learning algorithms in various parts of POCT (color online).

据分析算法,也可以提高计算的速度.除了检测过程和检测结果,机器学习的应用也对即时诊断用户的体验带来了提升.装载在智能手机平台的人工智能算法使用户可以足不出户方便快捷地检测疾病,而不需要接受专业的训练便可以保证检测的准确率,这很好地体现了即时诊断以患者为中心的理念.综上所述,机器学习推动了即时诊断向更快捷、更方便、更准确的方向发展,大有可为.

然而,机器学习与即时诊断的结合仍有很大的发展空间.首先,即时诊断需要打破数据集稀缺的阻碍(图9a).训练集稀缺包含两个方面.第一,检测数据集难以收集,样本数量少,且标记的成本很高.实验室进行数据集制作需要大量的实验,且每次实验的经济和时间成本高昂,制作大规模的数据集可能要花费数月.较少的训练集意味着无法使用结构更为复杂的神经网络进行训练,否则会出现过拟合现象,导致训练出的神经网络在实际检测中无法取得预期的效果.而使用结构简单的神经网络可能会对检测数据的复杂特征挖掘不充分,无用特征过滤能力低,从而影响准确率的进一步提升.除了靠时间积累和金钱投资扩增数据集外,目

前解决即时诊断训练集稀缺问题有三种思路.第一种思路是降低算法本身对训练集规模的需求.目前有研究者正在开发对数据集规模需求较小的神经网络算法和适应小规模数据集的训练方法,如使用小训练集反复训练一神经网络来追赶大规模数据集的效果^[134],这些方法在即时诊断领域具有很高的应用潜力.第二种思路是使用无监督学习处理数据和迁移学习来提升机器学习算法训练小训练集的表现.使用无监督学习先提取数据的特征,如使用自动编码器对数据进行预处理,再将训练好的无监督学习算法迁移到监督学习中,不失为一个可行的方法.第三种思路是对于一些需要处理图像的即时诊断任务,可以直接使用计算机视觉领域中较为成熟的神经网络算法(如YOLOv3、Mask-RCNN等)和图像处理领域已训练好的神经网络参数.将这些参数作为神经网络的初始化参数,再使用自己小规模训练集进行训练,对参数进行微调,便可取得优良的效果.

其次,提高算法对同一类型任务的通用性是即时诊断和机器学习结合的另一个趋势,即应当为了应对同一类型的检测任务而设计统一的机器学习算法(图

图 9 即时诊断与机器学习结合的发展趋势. (a) 打破训练集稀缺的阻碍, 通过改进算法、应用无监督学习和对预训练网络进行微调来缩小即时诊断所需的训练集规模; (b) 提高算法通用性, 即使用同一神经网络可以实现多种疾病的诊断或多种目标的检测, 如通过设计训练同一机器学习算法完成对COVID、HBV、HCV、HIV和ZIKA病毒的检测^[135]; (c) 构建以患者为中心的机器学习串联的大数据分析平台(网络版彩图)

Figure 9 The development trend of the combination of POCT and machine learning. (a) Across the obstacles of scarce datasets by improving the algorithm, applying unsupervised learning, or fine-tuning the pre-training network; (b) improving the compatibility of machine learning algorithm to adapt multiple diagnosis tasks, such as designing and training the same machine learning algorithm to simultaneously complete the detection of COVID, HBV, HCV, HIV and ZIKA virus ^[135]; (c) constructing a patient-centered data analysis platform with machine learning and cloud technology (color online).

9b). 使用该算法可以在一个检测平台上检测多种目标物或诊断多种疾病. 目前, 针对每一个检测任务设计机器学习算法的经济代价和时间代价都是高昂的, 但设计出的算法只能完成指定的单一检测. 例如, 本文4.3节中提到的Turan团队^[56]和Rossi团队^[57]使用SVM分别对T细胞和B细胞、CD4+和CD8+两种T细胞进行了分类, 但二者训练出的SVM都无法完成对对方目标细胞的区分. 在训练集中涵盖种类尽可能多的细胞, 训练能够同时识别这些种类细胞的机器学习算法是一个解决方法. 例如, Shokr等^[135]训练了单一的神经网络, 该网络可以在统一的微流控芯片上通过手机拍摄照片完成对SARS-Cov-2、HBV、HCV、HIV和ZIKA病毒的检测, 即使用同一神经网络, 在同一反应平台上, 对数种病毒进行检测. 高通用性的算法需要的训练成本更高, 但拥有可以实现商业化、标准化的优势, 具有在经济层面^[136]解决即时诊断应用较少的问题的潜力.

最后, 即时诊断、机器学习与移动终端正在结合^[5], 构建以患者为中心、利用机器学习将多种即时诊断结果和移动终端监测数据统一起来、共同分析决策的大数据分析平台是另一大趋势(图9c). 移动终端可以配合即时诊断设备读取图片和声音信号, 并使用手机内部机器学习算法或上传至云端进行处理, 取得

使用者的诊断结果, 最后反馈给使用者. 基于此可构建云端信息管理平台, 收集、存储并管理使用者的健康监测数据, 如心电图信息、血糖水平等, 并由深度学习算法进行处理, 分析使用者的健康状况并给出指导建议, 或输送给医疗系统, 协助医生对使用者进行健康护理. 可以预见, 未来该类平台拥有“患者-即时诊断设备-移动终端-云端-患者”的数据流动管理模式^[137]. 但该模式面临着伦理问题和隐私问题. 由算法对使用者健康状况进行决策的相关伦理标准、责任承担方法和法律法规尚不完善. 同时, 如何保护使用者的隐私也是待解决的问题. 使用只有即时诊断设备和智能手机组成而无云端的物联网系统或许将成为一个解决方案. 此外, 该模式下, 多功能的可穿戴设备对机器学习算法的内存需求和运行速度提出了新的挑战. 如何在减小设备内存的情况下保持甚至提高算法的运行速度将会是重要的发展方向. 目前, 机器学习算法在单片机上的成功运行已展示了良好的前景, 标志着机器学习算法对硬件的需求进一步降低^[138]. 随着机器学习本身的发展和即时诊断数据库的增加, 即时诊断必将取得更高的精度, 拥有更快捷便利的检测方式, 达成以用户为中心实现快速、精准、便捷检测的目标.

参考文献

- 1 Organization WH. *World Malaria Report 2015*. Washington DC: World Health Organization, 2016
- 2 Nichols JH. *Contemporary Practice in Clinical Chemistry*. Amsterdam: Elsevier B.V., 2020. 323–336
- 3 Vashist SK, Lippa PB, Yeo LY, Ozcan A, Luong JHT. *Trends Biotechnol*, 2015, 33: 692–705
- 4 Tang R, Yang H, Choi JR, Gong Y, You ML, Wen T, Li A, Li XJ, Xu B, Zhang S, Mei Q, Xu F. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2017, 54: 294–308
- 5 Liu J, Geng Z, Fan Z, Liu J, Chen H. *Biosens Bioelectron*, 2019, 132: 17–37
- 6 Chan HN, Tan MJA, Wu H. *Lab Chip*, 2017, 17: 2713–2739
- 7 He W, You M, Wan W, Xu F, Li F, Li A. *Trends Biotechnol*, 2018, 36: 1127–1144
- 8 Martinez AW, Phillips ST, Whitesides GM, Carrilho E. *Anal Chem*, 2010, 82: 3–10
- 9 He S, Zhang Y, Wang P, Xu X, Zhu K, Pan W, Liu W, Cai K, Sun J, Zhang W, Jiang X. *Lab Chip*, 2014, 15: 105–112
- 10 Park BH, Oh SJ, Jung JH, Choi G, Seo JH, Kim DH, Lee EY, Seo TS. *Biosens Bioelectron*, 2017, 91: 334–340
- 11 Kim S, Cho D, Kim J, Kim M, Youn S, Jang JE, Je M, Lee DH, Lee B, Farkas DL, Hwang JY. *Biomed Opt Express*, 2016, 7: 5294–5307
- 12 Fernando SA, Wilson GS. *J Immunol Methods*, 1992, 151: 47–66
- 13 Rey EG, O'Dell D, Mehta S, Erickson D. *Anal Chem*, 2017, 89: 5095–5100
- 14 Kavitha K, Gopinath A, Gopi M. *Applying improved svm classifier for leukemia cancer classification using FCBF*. In: 2017 International Conference on Advances in Computing, Communications and Informatics (ICACCI). New York: IEEE, 2017
- 15 Zhang C, Zhao Y, Xu X, Xu R, Li H, Teng X, Du Y, Miao Y, Lin HC, Han D. *Nat Nanotechnol*, 2020, 15: 709–715
- 16 Joung HA, Ballard ZS, Wu J, Tseng DK, Teshome H, Zhang L, Horn EJ, Arnaboldi PM, Dattwyler RJ, Garner OB, Di Carlo D, Ozcan A. *ACS Nano*, 2019, 14: 229–240

- 17 Qin Q, Wang K, Xu H, Cao B, Zheng W, Jin Q, Cui D. *J Chromatogr A*, 2020, 1634: 461680
- 18 Ingolfsson TM, Wang X, Hersche M, Burrello A, Cavigelli L, Benini L. arXiv: [2103.13740](https://arxiv.org/abs/2103.13740)
- 19 Banaei N, Moshfegh J, Mohseni-Kabir A, Houghton JM, Sun Y, Kim B. *RSC Adv*, 2019, 9: 1859–1868
- 20 Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, Koelsche C, Sahm F, Chavez L, Reuss DE, Kratz A, Wefers AK, Huang K, Pajtlér KW, Schweizer L, Stichel D, Olar A, Engel NW, Lindenberg K, Harter PN, Braczynski AK, Plate KH, Dohmen H, Garvalov BK, Coras R, Hölsken A, Hewer E, Bewerunge-Hudler M, Schick M, Fischer R, Beschornier R, Schittenhelm J, Staszewski O, Wani K, Varlet P, Pages M, Temming P, Lohmann D, Selt F, Witt H, Milde T, Witt O, Aronica E, Giangaspero F, Rushing E, Scheurlen W, Geisenberger C, Rodriguez FJ, Becker A, Preusser M, Haberler C, Bjerkvig R, Cryan J, Farrell M, Deckert M, Hench J, Frank S, Serrano J, Kannan K, Tsigiris A, Brück W, Hofer S, Brehmer S, Seiz-Rosenhagen M, Hänggi D, Hans V, Rozsnoki S, Hansford JR, Kohlhof P, Kristensen BW, Lechner M, Lopes B, Mawrin C, Ketter R, Kulozik A, Khatib Z, Heppner F, Koch A, Jouvet A, Keohane C, Mühleisen H, Mueller W, Pohl U, Prinz M, Benner A, Zapatka M, Gottardo NG, Driever PH, Kramm CM, Müller HL, Rutkowski S, von Hoff K, Frühwald MC, Gnekow A, Fleischhack G, Tippelt S, Calaminus G, Monoranu CM, Perry A, Jones C, Jacques TS, Radlwimmer B, Gessi M, Pietsch T, Schramm J, Schackert G, Westphal M, Reifenberger G, Wesseling P, Weller M, Collins VP, Blümcke I, Bendszus M, Debus J, Huang A, Jabado N, Northcott PA, Paulus W, Gajjar A, Robinson GW, Taylor MD, Jaunmuktane Z, Ryzhova M, Platten M, Unterberg A, Wick W, Karajannis MA, Mittelbronn M, Acker T, Hartmann C, Aldape K, Schüller U, Buslei R, Lichter P, Kool M, Herold-Mende C, Ellison DW, Hasselblatt M, Snuderl M, Brandner S, Korshunov A, von Deimling A, Pfister SM. *Nature*, 2018, 555: 469–474
- 21 Liu B. *Briefings Bioinf*, 2017, 20: 1280–1294
- 22 Van Valen DA, Kudo T, Lane KM, Macklin DN, Quach NT, DeFelice MM, Maayan I, Tanouchi Y, Ashley EA, Covert MW. *PLoS Comput Biol*, 2016, 12: e1005177
- 23 Falk T, Mai D, Bensch R, Çiçek Ö, Abdulkadir A, Marrakchi Y, Böhm A, Deubner J, Jäckel Z, Seiwald K, Dovzhenko A, Tietz O, Dal Bosco C, Walsh S, Saltukoglu D, Tay TL, Prinz M, Palme K, Simons M, Diester I, Brox T, Ronneberger O. *Nat Methods*, 2019, 16: 67–70
- 24 Mitchell TM. *Does machine learning really work?* Ai Magazine, 1997, 18: 11–20
- 25 El Naqa I, Murphy MJ. *What is machine learning?* In: *Machine Learning in Radiation Oncology*. Heidelberg: Springer, 2015. 3–11
- 26 Mitchell TM. *Machine Learning*. New York: McGraw Hill, 1997
- 27 Zhu X, Goldberg AB. *Synthesis Lectures Artificial Intell Machine Learning*, 2009, 3: 1–130
- 28 Norvig P, Russell S. *Artificial Intelligence: A Modern Approach*. Upper Saddle River: Prentice Hall, 2002
- 29 Sherstinsky A. *Phys D-Nonlin Phenom*, 2020, 404: 132306
- 30 Salloum R, Kuo CCJ. ECG-based biometrics using recurrent neural networks. In: *2017 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*. New York: IEEE, 2017
- 31 Zhang C, Wang G, Zhao J, Gao P, Lin J, Yang H. Patient-specific ECG classification based on recurrent neural networks and clustering technique. In: *2017 13th IASTED International Conference on Biomedical Engineering (BioMed)*. New York: IEEE, 2017
- 32 Hinton GE, Osindero S, Teh YW. *Neural Computation*, 2006, 18: 1527–1554
- 33 Zeng N, Wang Z, Zhang H, Liu W, Alsaadi FE. *Cogn Comput*, 2016, 8: 684–692
- 34 Hinton GE, Srivastava N, Krizhevsky A, Sutskever I, Salakhutdinov RR. arXiv: 1207.0580
- 35 Girshick R. Fast R-CNN. In: *Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision*. New York: IEEE, 2017.
- 36 Ren S, He K, Girshick R, Sun J. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*, 2017, 39: 1137–1149
- 37 He K, Gkioxari G, Dollar P, Girshick R. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*, 2020, 42: 386–397
- 38 Redmon J, Divvala S, Girshick R, Farhadi A. *You only look once: unified, real-time object detection*. In: *Proceedings of the 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*. 27–30 June, 2016. Las Vegas, 2016
- 39 Redmon J, Farhadi A. *YOLO9000: better, faster, stronger*. In: *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*. 21–26 July, 2017. Honolulu, 2017
- 40 Redmon J, Farhadi A. YOLOv3: an incremental improvement. Technical Report. arXiv: [1804.02767](https://arxiv.org/abs/1804.02767)
- 41 Noble WS. *Nat Biotechnol*, 2006, 24: 1565–1567
- 42 Anshori I, Suzuki H. *Sens Actuat B-Chem*, 2018, 256: 835–838
- 43 Ridok A, Widodo N, Mahmudy WF, Rifai M. *FC-SVM: DNA binding proteins prediction with average blocks (AB) descriptors using SVM with FC feature selection*. In: *2019 International Conference on Sustainable Information Engineering and Technology (SIET)*. Beijing, 2019

- 44 Tai W-L, Hu R-M, Hsiao HCW, Chen R-M, Tsai JJP. *Blood cell image classification based on hierarchical SVM*. In: 2011 IEEE International Symposium on Multimedia. 5–7 December, 2011. Dana Point, 2011. 129–136
- 45 Liu J, Wang Y, Luo J, Xu S, Cai X. *Study of clinical sample detection for LH with lateral flow immunochromatographic strip using support vector regression*. In: the 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). New York: IEEE, 2018
- 46 Kramer O. K-nearest neighbors. In: *Dimensionality Reduction with Unsupervised Nearest Neighbors*. Heidelberg: Springer, 2013. 13–23
- 47 Murugan A, Nair SAH, Kumar KPS. *J Med Syst*, 2019, 43: 269
- 48 Song Y-Y, Ying L. *Shanghai Archiv Psychiat*, 2015, 27: 130
- 49 Berrar D. *Bayes' theorem and naive Bayes classifier*. *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology: ABC of Bioinformatics*. Amsterdam: Elsevier Science Publisher, 2018. 403–412
- 50 Mandal J K, Bhattacharya D. *Emerging Technology in Modelling and Graphics. Proceedings of IEM Graph 2018*. Heidelberg: Springer, 2020. 99–111
- 51 https://www.stat.berkeley.edu/breiman/RandomForests/cc_home.htm#inter
- 52 Liaw A, Wiener M. *R News*, 2002, 2: 18–22
- 53 Noi PT, Kappas M. *Sensors*, 2017, 18: 18
- 54 Do BH, Langlotz C, Beaulieu CF. *J Digit Imag*, 2017, 30: 640–647
- 55 Foysal KH, Seo SE, Kim MJ, Kwon OS, Chong JW. *Sensors*, 2019, 19: 4812
- 56 Turan B, Masuda T, Lei W, Noor AM, Horio K, Saito TI, Miyata Y, Arai F. *Robomech J*, 2018, 5: 27
- 57 Rossi D, Dannhauser D, Telesco M, Netti PA, Causa F. *Lab Chip*, 2019, 19: 3888–3898
- 58 Naghavi N, Miller A, Wade E. *Sensors*, 2019, 19: 3898
- 59 Yan W, Wang K, Xu H, Huo X, Jin Q, Cui D. *Nano-Micro Lett*, 2019, 11: 7
- 60 Aich S, Youn J, Chakraborty S, Pradhan PM, Park JH, Park S, Park J. *Diagnostics*, 2020, 10: 421
- 61 Jammeh E, Ifeakor E, Peng Z. Identification of blood biomarkers for use in point of care diagnosis tool for Alzheimer's disease. In: 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). New York: IEEE, 2016
- 62 Rahmani H, Archang MM, Jamali B, Forghani M, Ambrus AM, Ramalingam D, Sun Z, Scumpia PO, Collier HA, Babakhani A. *IEEE Sens Lett*, 2020, 4: 1–4
- 63 Lin Y-J, Chuang CW, Yen CY, Huang SH, Lee SY. *An AIoT wearable ECG patch with decision tree for arrhythmia analysis*. In: 2019 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS). New York: IEEE, 2019
- 64 Brunton SL, Noack BR, Koumoutsakos P. *Annu Rev Fluid Mech*, 2020, 52: 477–508
- 65 Graña M, López-Guede JM, Etxaniz O, Herrero Á, Sáez AJ, Quintián H, Corchado E. *SOCO'18-CISIS'18-ICEUTE'18*. In: The 13th International Conference on Soft Computing Models in Industrial and Environmental Applications. June 6–8, 2018. San Sebastián, 2018. 47–56
- 66 Torres-Soto J, Ashley EA. *npj Digit Med*, 2020, 3: 1–8
- 67 Oliveira AL. *Biotechnol J*, 2019, 14: 1800613
- 68 Reddy GT, Reddy MPK, Lakshmana K, Kaluri R, Rajput DS, Srivastava G, Baker T. *IEEE Access*, 2020, 8: 54776–54788
- 69 Yu X, Yu G, Wang J. *PLoS ONE*, 2017, 12: e0171429
- 70 Steinegger M, Söding J. *Nat Commun*, 2018, 9: 2542
- 71 Karim MR, Beyan O, Zappa A, Costa IG, Rebholz-Schuhmann D, Cochez M, Decker S. *Briefings BioInf*, 2021, 22: 393–415
- 72 Parolo C, Merkoçi A. *Chem Soc Rev*, 2012, 42: 450–457
- 73 Hu J, Wang SQ, Wang L, Li F, Pingguan-Murphy B, Lu TJ, Xu F. *Biosens Bioelectron*, 2014, 54: 585–597
- 74 Martinez A, Phillips S, Butte M, Whitesides G. *Angew Chem*, 2007, 119: 1340–1342
- 75 Cate DM, Adkins JA, Mettakoonpitak J, Henry CS. *Anal Chem*, 2015, 87: 19–41
- 76 Jiang N, Ahmed R, Damayantharan M, Ünal B, Butt H, Yetisen AK. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8: 1900244
- 77 Sher M, Zhuang R, Demirci U, Asghar W. *Expert Rev Mol Diagnost*, 2017, 17: 351–366
- 78 Carrell C, Kava A, Nguyen M, Menger R, Munshi Z, Call Z, Nussbaum M, Henry C. *Microelectron Eng*, 2019, 206: 45–54
- 79 Su F, Chakraborty K. *J Emerg Technol Comput Syst*, 2008, 3: 1–32
- 80 Konnaiyan KR, Cheemalapati S, Gubanov M, Pyayt A. *IEEE Sens J*, 2017, 17: 7311–7316

- 81 Ortiz-Gómez I, Salinas-Castillo A, García AG, Álvarez-Bermejo JA, de Orbe-Payá I, Rodríguez-Diéguez A, Capitán-Vallvey LF. *Microchim Acta*, 2018, 185: 47
- 82 Boonkaew S, Chaiyo S, Jampasa S, Rengpipat S, Siangproh W, Chailapakul O. *Microchim Acta*, 2019, 186: 153
- 83 Fakhri N, Abarghoei S, Dadmehr M, Hosseini M, Sabahi H, Ganjali MR. *Spectrochim Acta Part A-Mol Biomol Spectr*, 2019, 227: 117529
- 84 Teengam P, Siangproh W, Tuantranont A, Vilaivan T, Chailapakul O, Henry CS. *Anal Chem*, 2017, 89: 5428–5435
- 85 Qin W, Cai Y, Li Z, Cheong H, Schlichtmann U. *Control-fluidic codesign for paper-based digital microfluidic biochips*. In: 2016 IEEE/ACM International Conference on Computer-Aided Design (ICCAD). Austin, 2016. 1–8
- 86 Wang Q, Ji W, Li Z, Cheong H, Kwon OS, Yao H, Ho TY, Shin K, Li B, Schlichtmann U, Cai Y. *IEEE Trans Comput-Aided Des Integr Circuits Syst*, 2020, 39: 613–625
- 87 Datta P, Chakraborty A, Pal RK. *A predictive model for fluid-control codesign of paper-based digital biochips following a machine learning approach*. In: IEEE Transactions on Very Large Scale Integration (VLSI) Systems. New York: IEEE, 2020. 1–14
- 88 Ballard ZS, Joung HA, Goncharov A, Liang J, Nugroho K, Di Carlo D, Garner OB, Ozcan A. *npj Digit Med*, 2020, 3: 66
- 89 Jiménez-Carvelo AM, Salloum-Llargo KD, Cuadros-Rodríguez L, Capitán-Vallvey LF, Fernández-Ramos MD. *Microchem J*, 2020, 157: 104930
- 90 Lee W, Gonzalez A, Arguelles P, Guevara R, Gonzalez-Guerrero MJ, Gomez FA. *Electrophoresis*, 2018, 39: 1443–1451
- 91 Zeng N, Li H, Li Y, Luo X. *IEEE Access*, 2019, 7: 16257–16263
- 92 Stone HA, Stroock AD, Ajdari A. *Annu Rev Fluid Mech*, 2004, 36: 381–411
- 93 Riordon J, Sovilj D, Sanner S, Sinton D, Young EWK. *Trends Biotechnol*, 2018, 37: 310–324
- 94 Whitesides GM. *Nature*, 2006, 442: 368–373
- 95 Jung W, Han J, Choi JW, Ahn CH. *Microelectron Eng*, 2015, 132: 46–57
- 96 Pandey CM, Augustine S, Kumar S, Kumar S, Nara S, Srivastava S, Malhotra BD. *Biotechnol J*, 2018, 13: 1700047
- 97 Lu H, Caen O, Vrignon J, Zonta E, El Harrak Z, Nizard P, Baret JC, Taly V. *Sci Rep*, 2017, 7: 1366
- 98 Tang CK, Vaze A, Rusling JF. *Lab Chip*, 2017, 17: 484–489
- 99 Lashkaripour A, Sanka R, Lippai J, Densmore D. *Design automation based on fluid dynamics*. In: The Proceedings of the 9th International Workshop on Bio-Design Automation (IWBD A). Pittsburgh, 2017
- 100 Zhong Z, Li Z, Chakraborty K, Ho TY, Lee CY. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst*, 2018, 13: 292–313
- 101 Lashkaripour A, Rodriguez C, Mehdipour N, McIntyre D, Densmore D. *Modular microfluidic design automation using machine learning*. In: 11th International Workshop on Bio-Design Automation (IWBD A-19). Cambridge, 2019
- 102 Xia T, Jiang R, Qing Fu Y, Jin N. *IOP Conf Ser-Mater Sci Eng*, 2019, 646: 012048
- 103 Boža V, Brejová B, Vinař T. *PLoS ONE*, 2017, 12: e0178751
- 104 Dressler OJ, Howes PD, Choo J, deMello AJ. *ACS Omega*, 2018, 3: 10084–10091
- 105 Huang X, Jiang Y, Liu X, Xu H, Han Z, Rong H, Yang H, Yan M, Yu H. *Sensors*, 2016, 16: 1836
- 106 Govindaraju H. *Application of convolutional neural network for leukocyte quantification from a smartphone based microfluidic biosensor*. Dissertation for Doctoral Degree. Rutgers: Rutgers University-School of Graduate Studies 3. 2021
- 107 Chen CL, Mahjoubfar A, Tai LC, Blaby IK, Huang A, Niazi KR, Jalali B. *Sci Rep*, 2016, 6: 21471
- 108 Shrivastava S, Trung TQ, Lee NE. *Chem Soc Rev*, 2020, 49: 1812–1866
- 109 Guk K, Han G, Lim J, Jeong K, Kang T, Lim EK, Jung J. *Nanomaterials*, 2019, 9: 813
- 110 Beniczky S, Karoly P, Nurse E, Ryvlin P, Cook M. *Epilepsia*, 2021, 62
- 111 Naghavi M, et al. (E & GBD 2016 Causes Death Collaborato 2017) *Lancet*, 2017, 390: 1151–1210
- 112 Zhang F, Lian Y. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst*, 2009, 3: 220–228
- 113 Saadatnejad S, Oveisi M, Hashemi M. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2018, 24: 515–523
- 114 Kiranyaz S, Ince T, Gabbouj M. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2015, 63: 664–675
- 115 Jiang W, Kong SG. *IEEE Trans Neural Netw*, 2007, 18: 1750–1761
- 116 Rahhal MMA, Bazi Y, AlHichri H, Alajlan N, Melgani F, Yager RR. *Inf Sci*, 2016, 345: 340–354
- 117 Zhai X, Zhou Z, Tin C. *Expert Syst Appl*, 2020, 158: 113411
- 118 Zhang J, Liu A, Gao M, Chen X, Zhang X, Chen X. *Artif Intel Med*, 2020, 106: 101856

- 119 Amirshahi A, Hashemi M. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst*, 2019, 13: 1483–1493
- 120 Hua J, Xu Y, Tang J, Liu J, Zhang J. *J Syst Archit*, 2019, 104: 101687
- 121 Han JH, Lee WJ, Ahn TB, Jeon BS, Park KS. *Gait Analysis for Freezing Detection in Patients with Movement Disorder Using Three Dimensional Acceleration System*. In: Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE Cat. No.03CH37439). New York: IEEE, 2003. 1863–1865
- 122 LeMoyné R, Heerinckx F, Aranca T, Jager RD, Saal HJ. *Wearable Body and Wireless Inertial Sensors for Machine Learning Classification of Gait for People with Friedreich's Ataxia*. In: 2016 IEEE 13th International Conference on Wearable and Implantable Body Sensor Networks (BSN). New York: IEEE, 2016. 147–151
- 123 Mazilu S, Hardegger M, Zhu Z, Roggen D, Hausdorff JM. *Online detection of freezing of gait with smartphones and machine learning techniques*. In: the 6th International Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare (PervasiveHealth) and Workshops. New York: IEEE, 2012. 123–130
- 124 Jeon H, Lee W, Park H, Lee HJ, Kim SK, Kim HB, Jeon B, Park KS. *Sensors*, 2017, 17: 2067
- 125 Aich S, Pradhan PM, Park J, Sethi N, Vathsa VSS, Kim HC. *Sensors*, 2018, 18: 3287
- 126 Balaji E, Brindha D, Balakrishnan R. *Appl Soft Computing*, 2020, 94: 106494
- 127 Özdemir AT, Barshan B. *Sensors*, 2014, 14: 10691–10708
- 128 Genoud D, Cuendet V, Torrent J. *Soft fall detection using machine learning in wearable devices*. In: 2016 IEEE 30th International Conference on Advanced Information Networking and Applications (AINA). New York: IEEE, 2016
- 129 de Quadros T, Lazzaretti AE, Schneider FK. *IEEE Sens J*, 2018, 18: 5082–5089
- 130 Khan SS, Taati B. *Expert Syst Appl*, 2017, 87: 280–290
- 131 Rana A, Yauney G, Wong LC, Gupta O, Shah P. *Automated segmentation of gingival diseases from oral images*. In: 2017 IEEE Healthcare Innovations and Point of Care Technologies (HI-POCT). New York: IEEE, 2017
- 132 Salekin MS, Zamzmi G, Paul R, Goldgof D, Sun Y. *Harnessing the power of deep learning methods in healthcare: neonatal pain assessment from crying sound*. In: 2019 IEEE Healthcare Innovations and Point of Care Technologies (HI-POCT). New York: IEEE, 2019
- 133 Munia TT, Haque IRI, Aymond A, Mackinnon N, Fazel-Rezai R. *Automatic clustering-based segmentation and plaque localization in psoriasis digital images*. In: 2017 IEEE Healthcare Innovations and Point of Care Technologies (HI-POCT). New York: IEEE, 2017
- 134 He K, Girshick R, Dollár P. *Rethinking imagenet pre-training*. In: Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision. New York: IEEE, 2019
- 135 Shokr A, Pacheco LGC, Thirumalaraju P, Kanakasabapathy MK, Gandhi J, Kartik D, Silva FSR, Erdogmus E, Kandula H, Luo S, Yu XG, Chung RT, Li JZ, Kuritzkes DR, Shafiee H. *ACS Nano*, 2021, 15: 665–673
- 136 Quinn AD, Dixon D, Meenan BJ. *Crit Rev Clin Laboratory Sci*, 2016, 53: 1–12
- 137 Sim I. *N Engl J Med*, 2019, 381: 956–968
- 138 Lin J, Chen WM, Lin Y, Cohn J, Han S. Mucunet: Tiny deep learning on iot devices. Adv Neural Inf Proc Syst, 2020, arXiv: [2007.10319](https://arxiv.org/abs/2007.10319)

Application progress of machine learning in point-of-care testing

Chaoyu Cao^{1,2,3}, Miao Tian², Xiayu Xu^{1,2}, Bei Zhao², Minli You^{1,2*}, Feng Xu^{1,2*}

¹ Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China

² Bioinspired Engineering and Biomechanics Center (BEBEC), Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China

³ School of Engineering and Applied Science, The George Washington University, Washington DC 20052, USA

* Corresponding authors (email: yuminli@xjtu.edu.cn; fengxu@mail.xjtu.edu.cn)

Abstract: In recent years, point-of-care testing (POCT) has attracted more and more attention because it is cheap, fast and easy-to-operate. However, detection accuracy and reliability remain challenging for POCT. Machine learning methods are powerful for data processing and analysis, which is the potential to improve the accuracy and reliability of POCT greatly. Additionally, it is also possible to bring breakthroughs in remote medicine and data sharing fields for POCT. In this review, we describe the basic principles of machine learning algorithms and explain their advantages in POCT; then introduce the applications of machine learning in POCT, including paper-based assays, microfluidic lab-on-chip technologies, and wearable devices; after that, we also put forward suggestions on the selection of machine learning algorithms based on the data type and detection targets of POCT tasks; finally, we propose several directions of the future development of machine learning algorithms in POCT.

Keywords: point-of-care testing, machine learning, paper-based point-of-care testing, microfluidic, wearable devices

doi: [10.1360/SSC-2021-0048](https://doi.org/10.1360/SSC-2021-0048)