

• 论 著 •

神经网络在凝血酶原时间检测系统中的应用研究*

邓俊伟¹, 姚佳^{1,2}, 郭振^{2,3}, 周连群^{2,3}, 赵鹤鸣^{1△}

(1. 苏州大学电子信息学院, 江苏苏州 215006; 2. 中国科学院苏州生物医学工程技术研究所/
中国科学院生物医学检验技术重点实验室, 江苏苏州 215163; 3. 中国科学技术大学, 安徽合肥 230026)

摘要:目的 凝血酶原时间(PT)是凝血 4 项指标中一项重要的指标,该指标快速、准确、床旁的检测对于抗凝治疗监控等医疗手段有重要意义。针对目前检测 PT 的体外快速诊断系统测量误差大、测量环境严格等问题,本研究旨在设计一种神经网络算法补偿的即时检测系统。**方法** 制作基于电化学计时安培法的信号检测系统,研究 BP 神经网络的优化和对系统检测的补偿效果。**结果** 重复试验中,不同标本的系统检测变异系数分别为 2.59%、2.43% 和 3.65%。对比试验中,将 4 种数据分析方法与 SYSMEX CS 5100 检测方法进行 Passing-Bablok 回归分析和 Bland-Altman 偏倚分析,结果为:差值法($slope$ 0.941, 95%CI 为 0.893 5~1.008 7)、公式法($slope$ 0.939, 95%CI 为 0.900 9~0.992 4)、传统 BP 神经网络预测($slope$ 0.937, 95%CI 为 0.896 6~0.995 7),与 SYSMEX CS 5100 检测方法相关性较差;优化 BP 神经网络预测($slope$ 1.002, 95%CI 为 0.959 2~1.055 6),与 SYSMEX CS 5100 检测方法相关性较好。差值法($P=0.007\ 7, \eta=97.0\%$)、公式法($P=0.020\ 0, \eta=93.9\%$),与 SYSMEX CS 5100 检测方法差异有统计学意义($P<0.05$);传统 BP 神经网络预测($P=0.126\ 4, \eta=97.0\%$)和优化 BP 神经网络预测($P=0.365\ 7, \eta=97.0\%$),与 SYSMEX CS 5100 检测方法差异无统计学意义($P>0.05$),具有较好的一致性。**结论** 神经网络在 PT 检测中,提高了结果的拟合度,为系统的准确性提供了保障。

关键词: 即时检测; 检测系统; BP 神经网络; 凝血酶原时间

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.21.004

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2020)21-2575-06

文献标识码:A

Application of neural network in prothrombin time detection system*

DENG Junwei¹, YAO Jia^{1,2}, GUO Zhen^{2,3}, ZHOU Lianqun^{2,3}, ZHAO Heming^{1△}

(1. School of Electronic Information, Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215006, China; 2. Suzhou Institute of Biomedical Engineering Technology, Chinese Academy of Sciences/Key Laboratory of Biomedical Testing Technology, Chinese Academy of Sciences, Suzhou, Jiangsu 215163, China; 3. University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230026, China)

Abstract: **Objective** Prothrombin time (PT) is an important index among the four indexes of blood coagulation. The index is fast, accurate, and the bedside detection is of great significance for medical measures such as anticoagulant therapy monitoring. Aiming at the problems of large measurement error and strict measurement environment of the current in vitro rapid diagnostic system for detecting PT, a POCT system compensated by neural network algorithm was designed. **Methods** A signal detection system based on electrochemical time-ampere amperometry was fabricated. The optimization of the BP neural network and the compensation effect on the system detection were studied. **Results** In repeated experiments, the variable coefficient values of different samples were 2.59%, 2.43% and 3.65%. In the comparative experiment, the four data analysis methods and the SYSMEX CS 5100 detection method were used for Passing-Bablok regression analysis and Bland-Altman bias analysis. Difference method ($slope$ 0.941, 95%CI: 0.893 5—1.008 7) ($slope$ 0.939, 95%CI: 0.900 9—0.992 4) and traditional BP network prediction ($slope$ 0.937, 95%CI: 0.896 6—0.995 7) had poor correlation with standard detection methods, and optimize BP network prediction ($slope$ 1.002, 95%CI: 0.959 2—1.055 6) had good correlation with standard detection methods. Difference method ($P=0.007\ 7$,

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(51675517、61874133); 江苏省自然科学基金项目(BK20160057、BK20170428)。

作者简介: 邓俊伟, 男, 在读硕士, 主要从事系统设计与信息处理方面的研究。△ 通信作者, E-mail: hmzhao@suda.edu.cn。

本文引用格式: 邓俊伟, 姚佳, 郭振, 等. 神经网络在凝血酶原时间检测系统中的应用研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(21): 2575-

$\eta=97.0\%$) and formula method ($P=0.020\ 0, \eta=93.9\%$) had statistical significance with standard detection methods, traditional BP The network prediction ($P=0.126\ 4, \eta=97.0\%$) and the optimized BP network prediction ($P=0.365\ 7, \eta=97.0\%$) had no statistical significance with the standard detection method ($P>0.05$), but had good consistency. **Conclusion** The neural network improves the fit of the results in the detection of PT and provides a guarantee for the accuracy of the system.

Key words: point-of-care test; detection systems; BP neural network; prothrombin time

凝血酶原时间(PT)是凝血时间检测中外源性凝血功能指标,多用于抗凝治疗的监测^[1]。近年来,随着即时检验(POCT)系统的快速发展,PT 的快速、准确、便携式检测越来越为医学界所重视^[2],而目前市面上已有的便携式仪器大多价格昂贵且检测精度不高^[3-4],检测问题主要出现在 POCT 系统数据分析方法上。简易、不灵活的数据分析方法使传感器与检测系统匹配存在问题,导致检测产生误差^[4]。针对这种情况,开展便携式 PT 快速检测系统的研究具有实际应用意义和临床应用价值^[5]。本研究设计了基于电化学方法的测量系统,并在数据处理时采用 BP 算法的数据预测技术,利用神经网络在非线性拟合上的强大功能,大幅度提高了数据分析方法的拟合度,展现了神经网络在仪表系统中的应用前景^[6]。但传统 BP 神经网络存在许多问题,本研究在 BP 神经网络成功应用的基础上进行了优化,进一步提升了网络模型的训练速度及预测精度。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究所用血样均来自苏州科技城医院。检测数据均是在自主研发系统上检出后,将结果与医院 SYSMEX CS 5100 检测系统进行对比筛选,剔除因意外操作导致变异系数(CV)大于 10%的数据。本研究获得苏州科技城医院伦理委员会批准并接受监督。所有受试者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 传感器与检测系统 本研究所用传感器、检测系统均为课题组自主研发。传感器是通过丝网印刷技术制备并经过验证(在 CHI660E 电化学工作站上进行检测后,与 SYSMEX CS 5100 光学凝血仪对比验证)^[7]。检测系统是自主设计研制的,本文结果部分会交代系统的可行性,下面介绍一下系统的设计。电化学传感器极化反应的稳态输出电流微弱(通常在 nA~μA 级别),在进行检测电路总体设计时,需要保证高增益、低噪声和低失真等特性^[8],而片式的电化学生物传感器等效电路复杂,因此设计电路板时,采用 4 层 PCB 板设计,合理布线,避免电路检测时产生自激振荡^[8]。系统整体框架结构见图 1。系统检测流程见图 2,具体步骤为:(1)硬件准备。包括恒电位自检、模具快速加热及 PID 控温。(2)操作流程监测。整个操作流程将在单片机的监管下进行,避免有误操作、反应异常等错误结果。(3)数据采集。单片机实时采集数据传输给电脑软件,电脑软件进行曲线显示并保存反应数据。(4)数据处理分析。电脑软件实时管控

曲线走势,当满足条件时停止检测系统运作。将保存的数据放入已训练好的网络进行处理,得到测量结果。

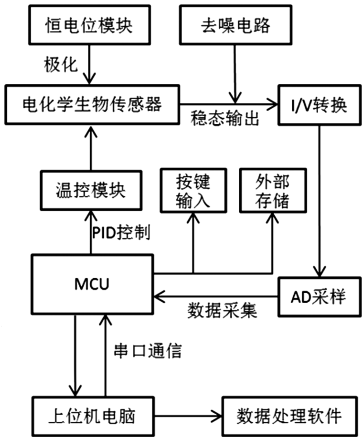


图 1 系统结构示意图

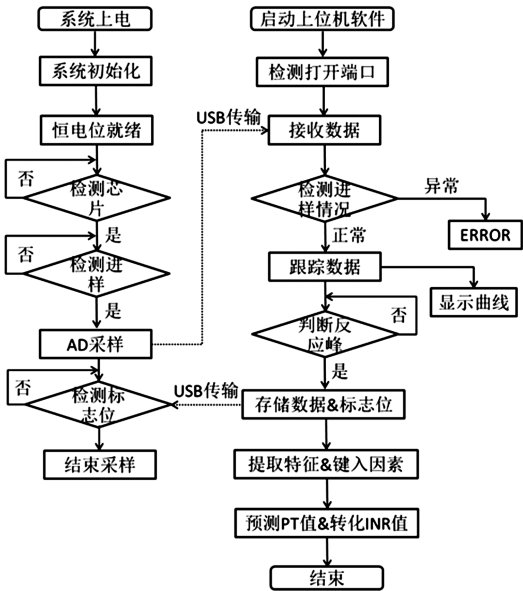


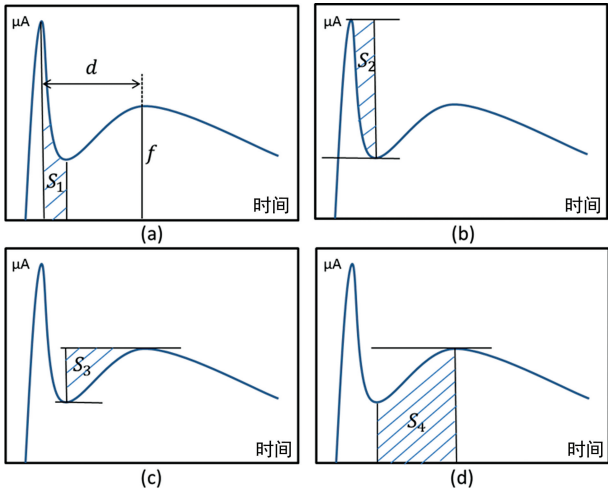
图 2 系统检测流程图

1.3 数据统计与方法

1.3.1 系统重复性试验 从医院选取 3 位不同血液捐献者,PT 值分别为 10.3、19.6、28.7 s,同时采集标本并分别进行 5 次检测。

1.3.2 数据分析对比试验 在医院选取有梯度的血液标本共 11 份,在相同条件下对每份标本进行 3 次检测,因此数据标本共 33 份。分别用差值法^[9]、公式法、传统 BP 网络预测和优化 BP 网络预测 4 种方法进行数据处理,最后将 4 种方法与医院 SYSMEX CS 5100 标准检测方法进行 Bland-Altman 偏倚分析和 Passing-Bablok 回归分析。

1.3.3 神经网络建立 步骤 1:采集原始数据,剔除无效数据,最后得到总共 1 140 份标本数据,随机分出 1 000 份作为训练标本集,140 份作为测试标本集。步骤 2:提取特征。为了提高网络预测的精确度,需要清楚地认识到整个系统误差在反应曲线中的体现。在整个电化学反应中,主要是溶解和反应 2 个过程影响曲线变化,提取曲线 6 个特征,见图 3。进样峰至反应峰的差值 d 及反应峰的峰值 f 体现整体反应情况,(a)中进样峰线型的积分面积 S_1 和(b)中积分面积 S_2 体现溶解过程,(c)中反应峰线型的积分面积 S_3 和(d)中积分面积 S_4 体现氧化还原反应过程^[10]。步骤 3:特征归一化处理。因为有超过不同特征之间数值差异较大,如果将原数据直接组合成训练矩阵,这就类似于病态矩阵,不易训练,并且网络神经元的输出函数在(0,1)区间内最为灵敏,因此,归一化处理能有效提高训练效率。步骤 4:确定网络结构。因为本文的数据均是由系统测量全血采集,所以标本量比较有限,单隐层的 BP 网络已经足够。输入层的确定在步骤 2 中已经表明,共 6 个输入层节点。隐层节点数理论上越多精度越高,但是其实到达一定的数量关系后会饱和^[11],因此,应根据约束公式来选择合适的隐层节点个数,公式为 $n = \sqrt{m+q} + c(1)$,其中 m 表示输入层的节点个数, q 表示输出层的节点个数, c 为 1~10 的常数。先前已经确定 $m = 6, q = 1$,由此可以计算出隐层节点个数 n 的取值为 4~11,再根据后续试验,最后确定隐层节点为 10 个。最终的网络结构示意图见图 4。步骤 5:训练传统 BP 神经网络。设定误差函数目标值,初始化权值,将 1 000 份训练特征标本及 140 份测试特征标本分别组成的矩阵输入。应用误差反传原理不断调整网络权值,最终使网络预测模型的输出值与已知的训练标本输出值之间的误差平方和越来越小,达到或小于设定的期望值。

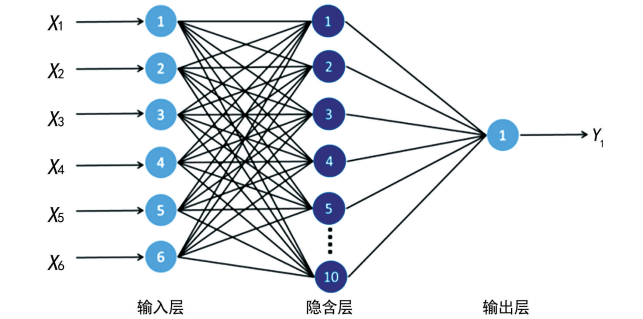


注:(a)、(b)为进样特征;(c)、(d)为反应特征。

图 3 特征提取示意图

1.3.4 神经网络优化 BP 神经网络在非线性问题上有很大的优势,但是存在易形成局部极小值、收敛

速度慢和标本学习覆盖等问题。本文采取了学习率 η 自适应调节和激活函数引入抖度因子的优化方案^[12-13]。

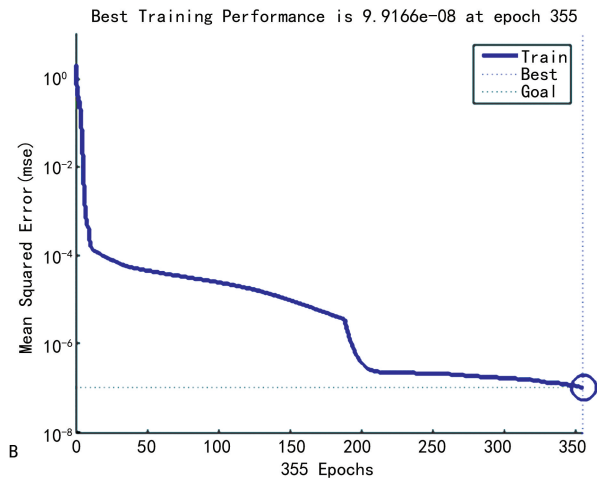
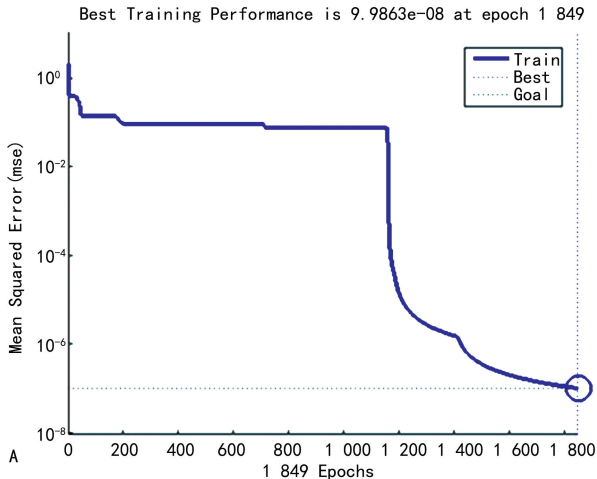


注: $X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6$ 为输入层的 6 个节点; Y_1 为输出层的 1 个节点。

图 4 BP 神经网络模型结构图

2 结果

2.1 系统重复性试验 表 1 中展示的是 3 例血液捐献者的 5 次 PT 检测结果, CV 均 $< 4.00\%$, 符合仪器技术指标要求,由此可看出检测系统对 PT 检测具有较好的一致性和重复性。



注:A 为传统 BP 算法;B 为优化 BP 算法;Best 和 Goal 重合。

图 5 收敛步数比较

2.2 数据分析

2.2.1 网络优化结果 优化后的 BP 神经网络模型与传统网络模型训练周期比较见图 5。由图 5 可以看

出,传统 BP 神经网络在前 1 000 个周期内因为某些原因导致收敛缓慢,而跳出问题后仍需要 600 个以上的周期,而优化后的 BP 神经网络收敛十分迅速。分别对两种 BP 神经网络进行 140 份标本的测试,测试结果与 SYSMEX CS 5100 检测标准值差值的绝对值作为测试误差,见图 6。

表 1 3 份标本 5 次 PT 检测结果

标本序号	标本 PT 值(s)	平均值(s)	标准差(s)	CV(%)
1	10.30	10.53	0.26	2.59
2	19.60	19.51	0.47	2.43
3	28.70	29.67	0.97	3.65

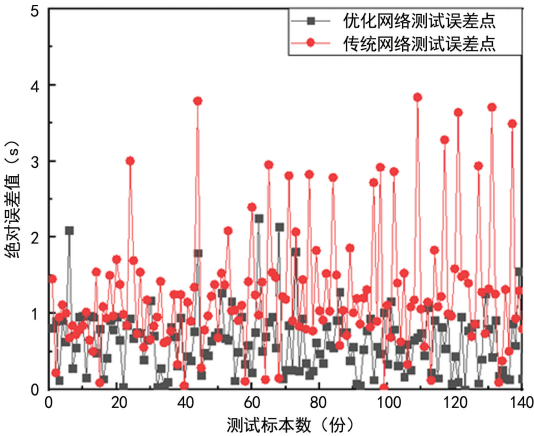


图 6 PT 值预测误差比较

2.2.2 方法对比结果 应用 MedCalc V12.7.2.0 软件,以 SYSMEX CS 5100 检测 PT 值为标准,分别对差值法、公式法、传统 BP 神经网络预测和优化 BP 神经网络预测所得 PT 值进行 Passing-Bablok 回归分析和 Bland-Altman 偏倚分析,见图 7~10。回归方程差值法为 $Y=0.941X-0.294$ ($slope$ 0.941, 95%CI, 斜率:0.893 5~1.008 7,截距: -1.564 3~0.853 2);公式法为 $Y=0.939X+0.039 3$ ($slope$ 0.939, 95%CI, 斜率:0.900 9~0.992 4,截距: -1.018 2~0.833 5);传统 BP 神经网络预测为 $Y=0.937X+0.141$ ($slope$ 0.937, 95%CI, 斜率: 0.896 6~0.995 7,截距: -0.942 1~1.362 1);优化 BP 神经网络预测为 $Y=1.002X+0.078 5$ ($slope$ 1.002, 95%CI, 斜率: 0.959 2~1.055 6,截距: -0.611 1~0.702 0)。由回归函数可知,差值法、公式法和传统 BP 神经网络预测与 SYSMEX CS 5100 检测方法比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),而优化 BP 神经网络预测与 SYS-MEX CS 5100 检测方法比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。对差值法、公式法、传统 BP 神经网络预测和优化 BP 神经网络预测进行 Bland-Altman 偏倚分析,分别计算在一致性界限范围内各种方法检测值的占比 η ,差值法($P=0.007 7, \eta=97.0\%$)和公式法($P=0.020 0, \eta=93.9\%$)均与 SYSMEX CS 5100 检测结果差异有统计学意义($P<0.05$),传统 BP 神经

网络预测($P=0.126 4, \eta=97.0\%$)和优化 BP 神经网络预测($P=0.365 7, \eta=97.0\%$)均与 SYSMEX CS 5100 检测方法有较好的一致性,且优化 BP 神经网络预测方法更好。

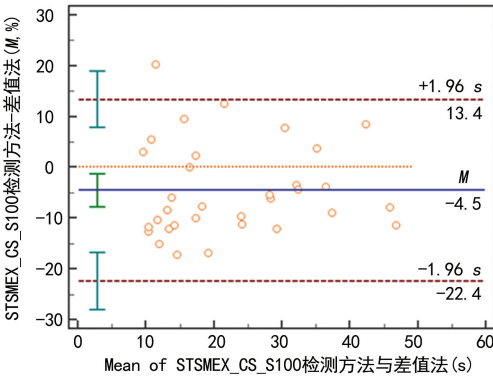
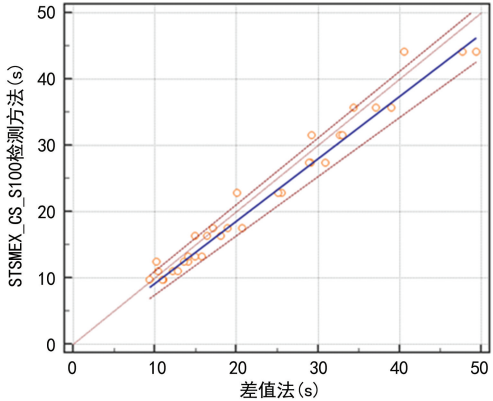


图 7 差值法与 SYSMEX CS 5100 检测方法的回归分析和差异分布

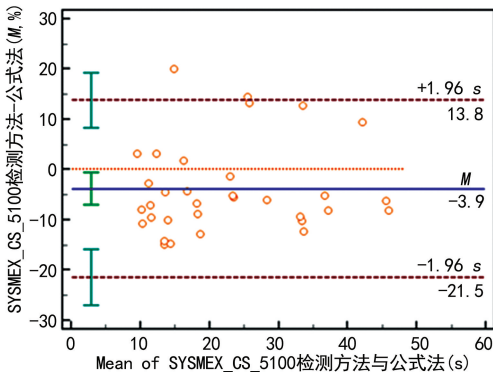
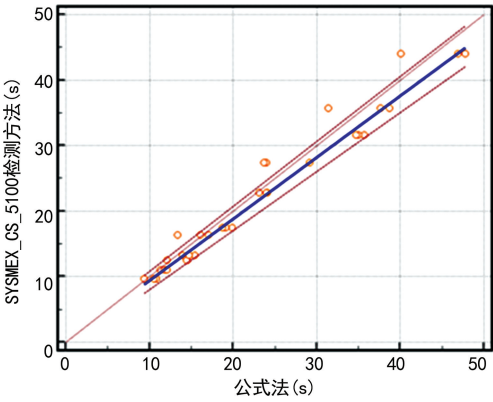


图 8 公式法与 SYSMEX CS 5100 检测方法的回归分析和差异分布

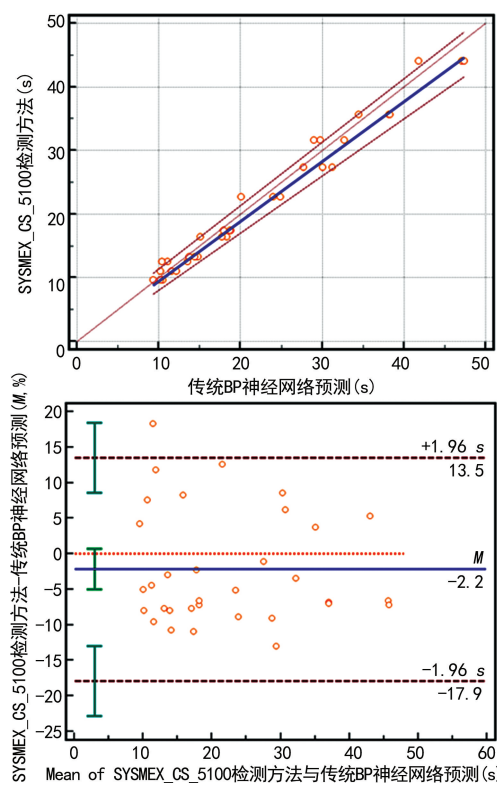


图 9 传统 BP 神经网络预测与 SYSMEX CS 5100 检测方法的回归分析和差异分布

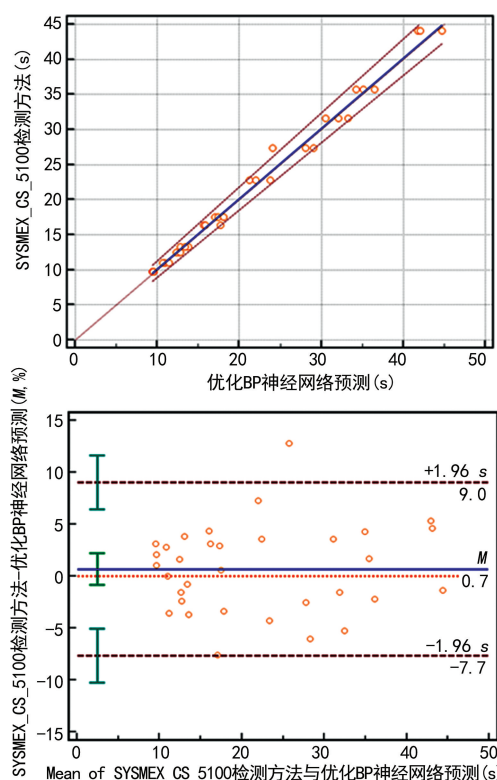


图 10 优化 BP 神经网络预测与 SYSMEX CS 5100 检测方法的回归分析和差异分布

3 讨 论

PT 对快速、准确、床旁检测具有重要意义,其中差值法和公式法是 POCT 分析仪的常用数据分析方法,但这两种方法对传感器与检测系统要求较高。本文介绍了一种快速、准确、床旁 PT 凝血检测系

统,并采用神经网络作为本系统的数据分析方法。为了验证神经网络在 PT 凝血检测系统中应用的可行性,本研究设计实验,并对差值法、公式法及神经网络预测方法进行了 Passing-Bablok 回归分析和 Bland-Altman 偏倚分析。结果表明,差值法和公式法应用在本文设计的系统中与 SYSMEX CS 5100 检测无良好的一致性,但优化 BP 神经网络预测方法的应用系统与 SYSMEX CS 5100 检测方法具有良好的相关性,可以互换。

通过 PT 电化学检测过程可知,其复杂的凝血过程表征为曲线时,会影响曲线的峰型、峰值等,因此,固定的曲线分析方法必然会导致检测的误差。相对来说,神经网络的灵活性体现在非线性关系的高度拟合上,并且具有再学习的能力,可以不断自我优化,适应不同检测场景,提高检测精度。从成本角度来看,传统的数据分析方法需要稳定性更高的传感器和检测系统,给患者造成较大的经济压力,不利于 PT 快速检测的应用与推广。而本文设计的检测系统针对低廉的丝网印刷传感器,极大地降低了成本,更加体现了神经网络在 PT 检测过程中的应用价值。

4 结 论

本研究结果显示,本文设计的系统应用优化 BP 神经网络预测方法与 SYSMEX CS 5100 检测方法具有良好的一致性。比较传统数据分析方法,神经网络的应用解决了传感器与检测系统的匹配问题,实现了检测数据到 PT 值的精确转换,使 PT 的 POCT 系统具有较高的精度。

参考文献

[1] 易康平. 凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间测定的临床意义[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(31): 4527-4528.

[2] 邓均, 宋世平, 郑峻松. 我国 POCT 发展现状与展望[J]. 临床检验杂志, 2015, 33(11): 844-845.

[3] BAKER W S, ALBRIGHT K J, BERMAN M, et al. POCT PT INR—is it adequate for patient care? a comparison of the roche coaguchek XS vs. stago star vs. siemens BCS in patients routinely seen in an anticoagulation clinic[J]. Clin Chim Acta, 2017, 472: 139-145.

[4] LARSEN P B, STORJORD E, BAKKE A, et al. The microINR portable coagulometer: analytical quality and user-friendliness of a PT (INR) point-of-care instrument[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2017, 77(2): 115-121.

[5] 陈昌国, 刘渝萍, 吴守国. 国内电化学分析测试仪器发展现状[J]. 现代科学仪器, 2004, 21(3): 8-11.

[6] 任东平, 曾鸿, 王新璐, 等. 基于 BP 神经网络的船用柴油机运行数据预测研究[J]. 船舶物资与市场, 2019, 27(5): 17-19.

[7] 李超, 郭振, 张威, 等. 用于凝血酶原时间检测的多壁碳纳米管增强型电化学传感器[J]. 光学精密工程, 2019, 27(6): 1345-1353.

[8] 庄所增. 一种微电流测量方法[J]. 电子 (下转第 2585 页)

GTPases,诱导肌动蛋白纤维结构破坏,进而导致细胞形态改变。

4 结 论

综上所述,本研究采用蛋白质组学方法探究了 Crk1/2 与 CrkL 缺失引起足细胞损伤的分子机制,为 Crk1/2 与 CrkL 在足细胞中的功能研究提供了新思路。本研究中,Crk1/2 与 CrkL 单敲降及双敲降的足细胞与正常足细胞相比共有 98 个差异蛋白,其中大部分蛋白与信号转导和代谢过程相关。此外,5 个关键蛋白:TPM4、SOD2、LRP1、c-Jun 和 Cdc42EP1 已进行 Western blot 试验验证,证实它们在足细胞损伤过程中起关键作用,具体调控机制还有待进一步研究。

参考文献

[1] PERICO L,CONTI S,BENIGNI A,et al. Podocyte-actin dynamics in health and disease [J]. Nat Rev Nephrol, 2016,12(11):692-710.

[2] FOGO A B. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis [J]. Nat Rev Nephrol, 2015, 11 (2): 76-87.

[3] OTAKI Y,MIYAUCHI N,HIGA M,et al. Dissociation of NEPH1 from nephrin is involved in development of a rat model of focal segmental glomerulosclerosis[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2008,295(5):1376-1387.

[4] KUMAR S,FAJARDO J E,BIRGE R B,et al. Crk at the quarter century mark:perspectives in signaling and cancer [J]. J Cell Biochem,2014,115(5):819-825.

[5] GEORGE B,FAN Q,DLUGOS C P,et al. Crk1/2 and Crkl form a hetero-oligomer and functionally complement each other during podocyte morphogenesis[J]. Kidney Int,2014,85(6):1382-1394.

[6] GEORGE B,VERMA R,SOOFI A A,et al. Crk1/2-dependent signaling is necessary for podocyte foot process spreading in mouse models of glomerular disease[J]. J Clin In-

vest,2012,122(2):674-692.

[7] KAWAKAMI T,GOMEZ I G,REN S,et al. Deficient autophagy results in mitochondrial dysfunction and FSGS[J]. J Am Soc Nephrol,2015,26(5):1040-1052.

[8] HABIG K,GELLHAAR S,HEIM B,et al. LRRK2 guides the actin cytoskeleton at growth cones together with ARH-GEF7 and Tropomyosin 4[J]. Biochim Biophys Acta,2013, 1832(12):2352-2367.

[9] MAO N,CHENG Y,SHI X L,et al. Ginsenoside Rg1 protects mouse podocytes from aldosterone-induced injury in vitro[J]. Acta Pharmacol Sin,2014,35(4):513-522.

[10] BUELLI S,PERICO L,GALBUSERA M,et al. Mitochondrial-dependent autoimmunity in membranous nephropathy of IgG4-related disease [J]. EBioMedicine, 2015,2(5):456-466.

[11] MANTUANO E,JO M,GONIAS S L,et al. Low density lipoprotein receptor-related protein (LRP1) regulates Rac1 and RhoA reciprocally to control Schwann cell adhesion and migration[J]. J Biol Chem, 2010, 285 (19): 14259-14266.

[12] TAHERKHANI A,KALANTARI S,NAFAR M. Prediction of molecular signature, potential biomarkers, and molecular pathways associated with membranous nephropathy based on protein protein interactions[J]. Rev Invest Clin,2018,70(4): 184-191.

[13] SHAULIAN E,KARIN M. AP-1 as a regulator of cell life and death [J]. Nature Cell Biol,2002,4(5):131-136.

[14] FARRUGIA A J,CALVO F. The borg family of Cdc42 effector proteins Cdc42EP1-5 [J]. Biochem Soc Trans, 2016,44(6):1709-1716.

[15] COHEN S,KOVARI D T,WEI W,et al. Cdc42 regulates the cellular localization of Cdc42ep1 in controlling neural crest cell migration[J]. J Mol Cell Biol,2018,10(5):376-387.

(收稿日期:2020-02-09 修回日期:2020-06-18)

(上接第 2579 页)

技术与软件工程,2019,26(5):228-229.

[9] BAKER W S,ALBRIGHT K J,SPRATT H,et al. Data documenting the performance of the PT/INR line correction method for reconciling INR discrepancies between central laboratory coagulation analyzers using different thromboplastins during the evaluation of a portable Coagulometer[J]. Data Brief,2017,16:312-320.

[10] THUERLEMANN C,HAEBERLI A,ALBERIO L. Monitoring thrombin generation by electrochemistry: development of an amperometric biosensor screening test

for plasma and whole blood[J]. Clin Chem,2009,55(3): 505-512.

[11] 王嵘冰,徐红艳,李波. BP 神经网络隐含层节点数确定方法研究[J]. 计算机技术与发展,2018,28(4):31-35.

[12] 何梦乙,覃仁超,刘建兰. 基于 Adam-BDNN 的网络入侵检测模型[J]. 计算机测量与控制,2020,28(2):58-62.

[13] 蒋昂波,王维维. ReLU 激活函数优化研究[J]. 传感器与微系统,2018,37(2):50-52.

(收稿日期:2020-02-21 修回日期:2020-06-20)