

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2023.04.004

## 迁移学习在生物医学领域的应用

马偲臆<sup>1</sup>, 刘晓薇<sup>1</sup>, 谢雪琴<sup>1</sup>, 邓科君<sup>1</sup>, 鄢丹<sup>2,3</sup>, 林昊<sup>1</sup>

(1. 电子科技大学生命科学与技术学院, 四川成都 610000;

2. 首都医科大学附属北京友谊医院, 北京 100050;

3. 北京市临床药学研究所, 北京 100035)

**【摘要】**生物医学领域经常涉及多种数据类型, 如图像、时间序列、各种组学分子数据等, 通常存在样本稀缺和异质性的问题。如何充分利用有限的的数据, 同时解决数据的异质性问题, 是生物医学领域面临的重要问题。迁移学习在生物医学领域的应用正在迅速推进。该方法可以缩小源域和目标域的差异, 通过学习源域中已有的知识并提取两域的共享因子, 将预测任务从源域迁移至目标域中。根据源域、目标域和两域任务的不同, 迁移学习具有 3 种不同的应用场景。该文对迁移学习在生物医学领域的应用进行了分析, 并结合 3 种场景下的不同应用实例进行对比, 以探索迁移学习在该领域的现状和发展前景。

**【关键词】**迁移学习; 无监督学习; 监督学习; 生物医学

**【中图分类号】**R-1

**【文献标志码】**A

文章编号: 1674-1242 (2023) 04-0347-10

## The Application of Transfer Learning in Biomedicine

MA Caiyi<sup>1</sup>, LIU Xiaowei<sup>1</sup>, XIE Xueqin<sup>1</sup>, DENG Kejun<sup>1</sup>, YAN Dan<sup>2,3</sup>, LIN Hao<sup>1</sup>

(1. School of Life Science and Technology, University of Electronic Science and Technology of China,

Chengdu, Sichuan 610000, China;

2. Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China;

3. Beijing Institute of Clinical Pharmacy, Beijing 100035, China)

**【Abstract】** There is a range of data types in biomedicines, including images, time series, various omics molecular data, etc. However, the data in this field typically experience problems with sample scarcity and heterogeneity. Addressing the heterogeneity of the data while making the optimal use of limited data is crucial for the biomedical field. The application of transfer learning in the biomedical is developing rapidly. This approach has the potential to address the dissimilarities between the source and target domains. It accomplishes this by acquiring the existing knowledge from the source domain and identifying the shared factors between the two domains. Depending on the source and target domains and their respective tasks, transfer learning can be used for three different application scenarios. In this review, we discuss the definition of transfer learning. Furthermore, we present several different application examples, which depict the insights of transfer learning applied in biomedicine related to varying scenarios.

**【Key words】** Transfer Learning; Unsupervised Transfer Learning; Supervised Transfer Learning; Biomedicine

收稿日期: 2023-09-21。

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82130112)。

作者简介: 马偲臆 (2000—), 女, 四川省成都市人, 硕士研究生, 从事临床医学数据分析研究。

通信作者: 林昊, 男, 教授, 博士研究生导师, 主要从事生物信息学研究, 邮箱 (E-mail): hlin@uestc.edu.cn。

鄢丹, 男, 教授, 主任药师, 博士研究生导师, 主要从事中西医结合临床药学研究, 邮箱 (E-mail): yd277@126.com。

## 0 引言

在生物医学和精准医学中,基于高通量测序技术和不同组学技术可以获得大量分子数据,如基因组学、蛋白质组学、转录组学、表观基因组学和代谢组学,这些多组学数据的可及性促进了对疾病诊断、治疗和预后的研究<sup>[1-4]</sup>,推动了机器学习模型在该领域的发展。然而,在生物医学的临床研究及生物医学领域人工智能模型的开发上始终存在两个挑战。第一个挑战是分子数据和临床人体检测数据的差异性。分子数据常常来源于临床前的细胞培养或模式生物等,而鉴于物种差异和分子实体之间的复杂关系,它们的结果通常不能直接用于人体临床研究。第二个挑战是数据的稀疏性及分布不均衡性。考虑到疾病的多样性和特异性<sup>[5]</sup>、伦理<sup>[6]</sup>及组织可用<sup>[7]</sup>等限制,患者检测数据难以全面获得,进而导致患病人群与未患病人群的样本量之间存在极大的偏倚,而数量足够且全面的训练数据足保证机器学习模型精确性和鲁棒性的基础。

为了应对这些挑战,研究者提出了迁移学习的概念,这是一种解决问题的思想策略,而不是一种具象化的算法<sup>[8]</sup>。在生物医学领域,我们可以通过研究临床前的模式生物、跨组织或跨物种的数据,将从中学到的相关知识和见解迁移到临床人体样本中,其中的迁移方向不局限于从体外到体内,还可以是物种到物种、组学到组学、组织到组织的迁移<sup>[9,10]</sup>。除此之外,为解决数据稀疏性或数据不平衡等问题,研究者使用大型公共数据集训练模型,通过特征提取或模型微调等方法将大型公共数据集训练模型学习到的知识迁移到小型数据集中以构建模型<sup>[11]</sup>。因此,迁移学习在生物医学领域具有很高的应用价值。

迁移学习的对象是什么、如何进行迁移学习、何时进行迁移学习,是研究者使用迁移学习之前需要思考的3个关键问题<sup>[8]</sup>。生物医学中的大多数分子过程具有多样性和异质性,它们会因细胞环境、细胞类型、发育阶段、分子实体和物种而异,它们对表型的因果影响很少是保守的<sup>[12-14]</sup>。在医疗领域,疾病在受试者之间存在变异性。因此,在进行迁移学习之前,特别需要考虑源域和目标域的差异与复杂关系<sup>[15]</sup>,否则可能出现负迁移。负迁移,即迁移学习对问题的解决没有帮助,反而产生负面影响。源域和目标域的高度不相似性已被证明是出现负迁移的主要原因<sup>[16]</sup>。

本文对近年来迁移学习在生物医学领域的应用实例进行了总结概述,对它们的应用场景、输入、输出及处理方法进行了比较,最后具体介绍了4个应用实例,并展示了3种应用场景下这4个应用实例的迁移学习方法。

## 1 迁移学习概述

### 1.1 迁移学习的定义

2010年,Pan等<sup>[8]</sup>详细阐述了迁移学习的概念,其定义的相关术语被广泛引用和参考。下面介绍几个关键名词的定义:域(Domain,  $D$ )是由特征空间  $X$  和边际概率分布  $P(X)$  定义的,其中  $X \in X$ 。任务  $T$  由目标空间  $Y$  和目标预测函数  $f_T(\cdot)$  组成。 $f_T(\cdot)$  是未知的,可以从数据样本  $\{x_i, y_i\}$  中学习,其中,  $x_i \in X$ ,  $y_i \in Y$ 。给定一个源域  $D_S$  和源域学习任务  $T_S$ 、目标域  $D_T$  和目标域学习任务  $T_T$ ,迁移学习  $\{D_S, T_S\} \rightarrow \{D_T, T_T\}$  旨在利用  $D_S$  中关于  $T_S$  的知识来改进  $D_T$  中目标预测函数  $f_T(\cdot)$  的学习<sup>[8]</sup>。

迁移学习可以总体概括为将源域(Source Domain)学习到的知识迁移到目标域(Target Domain)中,目标域的问题往往没有或很少有相关的解决方法,源域则可以提供更多的解决方法。随着人工智能的发展,迁移学习逐渐被应用于多个领域,如计算机视觉<sup>[17,18]</sup>、自然语言处理<sup>[19,20]</sup>、语音识别、医疗图像分析<sup>[21-23]</sup>和疾病预测<sup>[24-28]</sup>等<sup>[29]</sup>。

### 1.2 迁移学习的3个关键问题

在引言中我们提到,迁移学习有3个关键问题:迁移学习的对象是什么?如何进行迁移学习?何时进行迁移学习?对于第一个问题,我们需要整理好关键信息。例如,源域和目标域及它们的学习任务分别是什么?哪部分知识可以跨领域或跨任务传递?是否有某些知识特用于某些领域且在不同领域之间不能通用?在了解了迁移学习的对象之后,将回答第二个问题。这部分讨论将源域迁移到目标域所使用的方法,通常可以概括为目标域中的预测器由来自源域的训练样本构建,源域则通过提取共享因子来实现向目标域的迁移,其中共享因子可以概括为4种,分别是加权实例(Weighted Instances)、特征表示(Feature Representations)、模型参数(Model Parameters)和逻辑关系(Logical Relationships)。第三个问题和第一个问题类似,在明确源域和目标域的情况下,这个

问题更倾向于确定源域和目标域的关系，以避免负迁移的发生<sup>[30]</sup>。

## 2 不同迁移学习场景的应用实例

根据源域、目标域及它们各自任务的不同，迁移学习的应用场景可以划分为 3 类：第一类是传导型迁移学习（Transductive Transfer Learning），源域和目标域不同，执行的预测或分类任务相同或相似；第二类是归纳型迁移学习（Inductive Transfer Learning），

源域和目标域相同，执行不同但相关的任务；第三类是无监督迁移学习（Unsupervised Transfer Learning），源域与目标域不同但相关，两者的任务也不同但相关，该类数据通常无标签，因此称为无监督迁移学习。我们结合 15 个实例，从迁移学习的应用场景、输入、输出及处理方法进行对比总结，如表 1 所示，并对 3 种应用场景下 4 个应用实例的迁移学习方法做了具体分析，如图 1 所示。

表 1 迁移学习应用实例

Tab.1 Transfer learning tools and techniques

研究名称 (缩写)	发表 年份	源域	目标域	输入预测任务	目标预测任务	迁移学习 类别	方法
DeepProfile <sup>[31]</sup>	2018 年	AML <sup>1</sup> 患者样本的基因表达数据	AML 患者的体外药物反应	提取低维特征表示	预测患者的药物反应/癌症表型	无监督学习	使用 VAE 网络提取特征表示，对新样本编码 LDR，并作为输入进行表型预测
MultiPLIER <sup>[32]</sup>	2019 年	疾病相关的人类基因表达数据	罕见病相关的人类基因表达数据	与罕见病相关的人类基因表达数据，注重相关基因的特征模式	相关基因的特征表达模式，检测未表征的疾病状态	无监督学习	约束矩阵分解突出显示潜在变量，并将其输入投影到潜在空间
TransComp-R <sup>[9]</sup>	2020 年	人类基因表达和人类药物反应数据	与药物反应相关的小鼠蛋白质数据	发现与反应表型相关的人类基因输入	寻找与人类药物反应相关的小鼠蛋白（和相应的途径富集）	无监督学习	基于 PCA 的回归任务
Geneformer <sup>[33]</sup>	2023 年	含 3 000 万个人类单细胞转录组数据（Genecorpus-30M）	与下游任务相关的数据（与染色质和网络动态相关的任务，如基因调控网络分析和疾病建模）	学习基因之间的相互作用和关系	关键网络调节因子和候选治疗靶点的发现	完全自监督学习（无监督学习）	将每个细胞的转录组进行单元编码，在预训练中，仅使用一部分基因训练模型，并对其余未隐藏的基因进行预测；预训练后，用下游任务进行微调
Imbalanced Breast Cancer <sup>[34]</sup>	2023 年	不平衡的 IDC 数据集（组织病理学图像）	不平衡的 BreakHis 数据集（二分类任务）、平衡的 BACH 数据集（多分类任务）	对乳腺癌的组织病理学图像进行分类，以区分是否为恶性和良性	改进对乳腺癌的二分类和多分类	传导型迁移学习	使用预训练的模型（ResNet50、InceptionV4 和 MobileNetV2）进行微调，并使用轻量级的集成 CNN 方法输出分类结果，最后使用多层感知器算法对输出进行最终分类任务
Infected Patients <sup>[25]</sup>	2022 年	成年患者入院前 24 小时的数据（含患者人口统计数据、生命体征数据、实验室数据）——“金标准”数据（有标签）	成年患者入院前 24 小时的数据（含患者人口统计数据、生命体征数据、实验室数据）——“银标准”数据（无标签）	确定患者感染状态	预测和识别患者的感染状态	传导型迁移学习（半监督学习）	利用一部分已有标记的“金标准”数据构建模型，并在未标记的“银标准”数据上预测，选择高于/低于阈值的数据，并将其添加到下一次迭代的训练集中，直至迭代结束
XGSEA <sup>[35]</sup>	2021 年	GO 基因集和富集分数，如来自小鼠或斑马鱼的数据	GO 基因集和富集分数，如来自人类的数据	用于计算富集分数的源物种的基因表达数据	预测与目标物种显著相关的基因集	传导型迁移学习	域适应，预测显著相关的基因集

续表

研究名称 (缩写)	发表 年份	源域	目标域	输入预测任务	目标预测任务	迁移学习 类别	方法
scDEL <sup>[36]</sup>	2022年	大量 RNA-seq 数据	单细胞 RNA 测序 数据	在批量 RNA 测序 数据中建立基因 表达与药物反应 的关系	预测单细胞的药 物反应	传导型迁 移学习	领域自适应, 首先用批量基因表达 数据训练神经网络模型 (DaNN), 学习药物反应模式和基因表达模 式来预测药物反应, 预训练好后, 将模型应用于单细胞 RNA 测序 数据
SMRP <sup>[37]</sup>	2021年	大型分子语 料库	小型分子保留时 间数据集	捕获大型分子数 据库的相关特征	预测小分子保留 时间	传导型迁 移学习	用基于文本的分子表示 (SMILES) 进行迁移学习。使用大型分子语料 库进行自监督预训练, 以捕获相关 特征, 通过在特定任务的数据集上 进行微调, 使预训练的模型适应目 标域的小分子保留时间预测任务
Drug-target Interaction <sup>[51]</sup>	2023年	由6个蛋白 质家族 (激 酶、G 蛋白偶 联受体、离子 通道、核受 体、蛋白酶和 转运体) 组成 的数据集	包含有限训练数 据中研究较少的 目标蛋白质家族	预测目标蛋白质 家族中的相互作 用	预测药物候选化 合物与目标蛋白 质之间的相互作 用	传导型迁 移学习	使用源域数据训练一个深度神经 网络分类器, 接着将该预训练的深 度神经网络分类器作为初始配置, 通过在目标域上重新训练/微调的 方式, 使用小规模的目标数据集来 调整网络参数, 使其适应目标蛋白 质家族的预测任务
Monkeypox Skin Lesion Detection <sup>[39]</sup>	2023年	其他任务已 训练好的5 个深度学习 模型	猴痘图像数据集	使用深度学习与 分类模型检测和 识别猴痘病情	医学图像分类任 务实现疾病诊断	传导型迁 移学习	使用5个常见的预训练深度学习模 型 (VGG19、VGG16、ResNet50、 MobileNetV2 和 EfficientNetB3) 作为起点, 将这些模型应用于目标 域的医学图像分类任务, 并通过比 较准确率来选择最佳模型
Gastric Cancer Morbidity <sup>[39]</sup>	2020年	中国中部某 些地区的环 境污染指标 和胃肠感染 发病率	同一地区不同疾 病的发病率、不 同地区相同疾 病的发病率、不 同地区不同疾 病的发病 率	基于环境污染指 标和胃肠感染 发病率建立预测模型	预测目标地区不 同疾病的发病率	传导型迁 移学习	开发组合的单变量回归和多元高 斯模型, 建立目标疾病 (胃病) 与 源疾病 (胃肠感染) 的发病率之 间的关系, 同时考虑当前源域地区 的高级污染特征
Protein Representation <sup>[38]</sup>	2022年	蛋白质的学 习表示 (蛋 白质的不同 信息) 和已知 蛋白质功能 注释	未知功能的蛋白 质	整合蛋白质的不 同信息 (如序列、 域等), 生成蛋白 质序列嵌入	在嵌入空间进行 蛋白质序列相似 性确定、蛋白质 结构域推断和基 于本体的蛋白质 功能预测	传导型迁 移学习	在源域上学习蛋白质表示并对不 同的信息进行整合, 生成蛋白质序 列的嵌入, 利用这些嵌入构建模型 并将其应用于目标域任务的预测
ATL <sup>[40]</sup>	2021年	3个不同的 糖尿病患者 数据集	与源域数据相同 (提取其特征)	从不同数据源中 获取数据	对糖尿病患者的 血糖进行预测 (回归)	归纳型迁 移学习	使用具有3个模块的对抗性迁移学 习模型, 包括特征提取器、预测器、 领域识别器
AITL <sup>[15]</sup>	2020年	体外 (细胞 系) 基因表达 及定量 (IC50) 结果数据	体内 (患者) 基因 表达和定性结果 (是/否) 数据	从源域和目标域 中提取特征	预测 TCGA 患者 的药物反应	归纳型迁 移学习	基于回归 (源任务) 和分类 (目标 任务) 的多任务子网络

1 AML 的全称为 Acute Myelocytic Leukemia, 即急性骨髓系白血病。

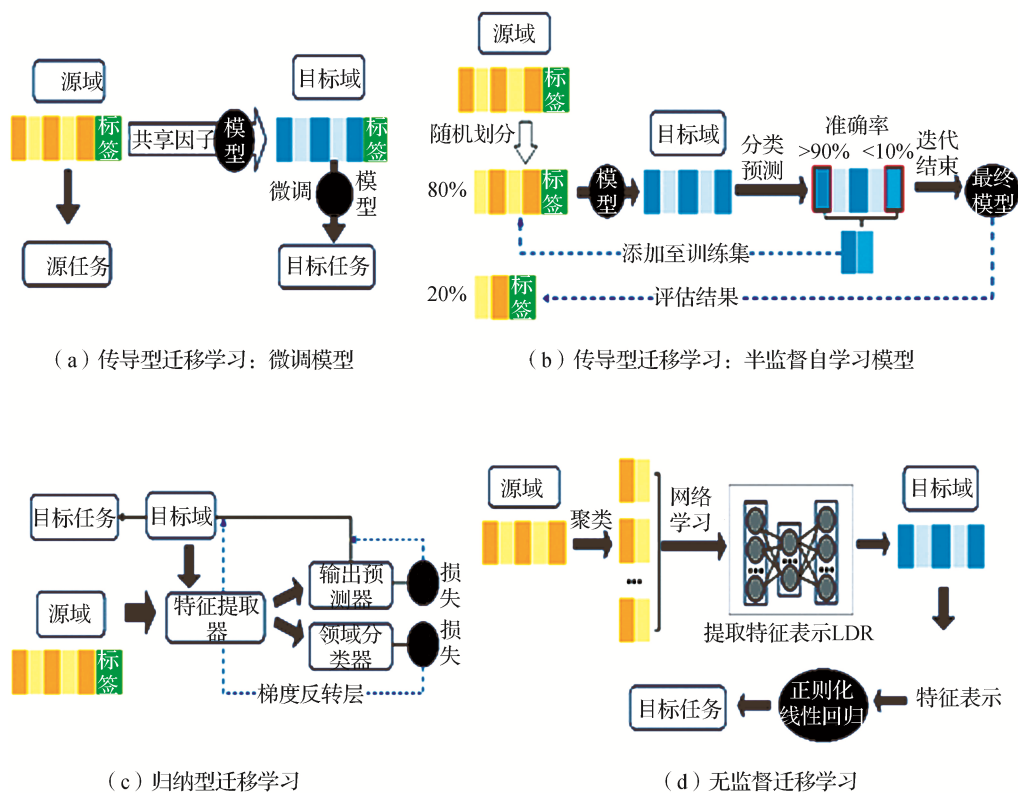


图 1 3种应用场景下4个应用实例的迁移学习方法

Fig.1 The workflow of transfer learning method for four instances under three application scenarios

## 2.1 传导型迁移学习

在该应用场景中，源域和目标域不同但相关，两域的任务相似或相同，源域中通常有大量可用的标记数据，目标域不需要任何标记样本，它们通常属于半监督迁移学习或监督迁移学习。该类场景的任务通常是通过微调模型 [见图 1 (a)] 和半监督自学习模型 [见图 1 (b)] 来实现两域实例之间的迁移的。下面用两个应用实例来分别介绍这两个经典模型。

### 2.1.1 微调模型

Hanczar 等<sup>[41]</sup>使用两个大型基因表达数据集，测试了从泛癌症到特定癌症、从特定癌症到另一个特定癌症、细胞系数据和患者数据之间的监督迁移学习。第一个数据集来自一项泛癌研究，汇编了约 40 000 个公开可用的基因表达谱；第二个数据集来自 TCGA 数据库，作者使用了包含至少 350 个真实癌症患者样本的 RNA-seq 数据集。尽管细胞系数据和患者数据的分布不同，但组织的生物学和基因表达模式应该相似。因此，作者假设细胞系模型和患者模型之间的信息传

递是可能的，基因相互作用和表达特征应该在细胞系数据和患者数据之间相关。接下来作者检验了这个假设：将细胞系数据作为源域，患者数据作为目标域；源域和目标域的分类任务是相同的，即预测癌症的存在。首先，使用所有细胞系数据作为训练集训练基线模型。然后，将模型的前  $F$  层冻结 ( $F \in \{0, 1, \dots, 4\}$ )，冻结是指固定这些层的权重。最后，用  $n$  个来自目标域的子集对模型进行第二次训练 ( $n \in [25, 5000]$ )，这一过程称为微调 (Fine-Tuning)。在微调过程中，未冻结的层不会重新初始化，而是保留第一次训练的参数权重，取  $F$  和  $n$  的不同值进行 10 次预训练，与基线模型进行对比。同样的实验将源域和目标域调换，以患者数据作为源域，细胞系数据作为目标域，用于测试从患者模型到细胞系模型的迁移。以上实验结果显示，当没有冻结层时，模型获得最佳性能，称之为预训练迁移学习的特殊情况；冻结的层数多，迁移学习会降低而不是提高模型的性能，出现这种情况可能是因为预训练的层与目标数据不相关而导致在



微调过程中难以矫正模型的权重；当数据集样本量较少时，迁移学习表现出的性能更好，该现象值得我们认真思考。从患者到细胞系的迁移比从细胞系到患者的迁移更有效。

作者还做了其他实验，如从泛癌症到特定癌症的迁移或从特定癌症到另一种特定癌症的迁移，结果显示，最有效的迁移是细胞系数据和患者数据之间的迁移。即使细胞系分布和患者数据不同，癌症存在的特征也是相关的。预训练模型需要根据目标数据的分布情况进行微调。在细胞系数据和患者数据双向迁移的两种情况中，从患者到细胞系的迁移比从细胞系到患者的迁移更有效，可能是因为患者数据比细胞系数据更复杂和多样化，经细胞系训练的神经网络无法捕获所有相关的表达模式。然而，由于细胞系数据的产生比患者数据容易得多，对于给定的疾病，我们可以产生大量的细胞系数据来构建模型，并在较小的患者数据集上进行微调，以获得该疾病的预测模型。

### 2.1.2 半监督自学习模型

Bashiri 等<sup>[25]</sup>来自 3 个卫生系统的 6 家医院的成年住院患者进行了回顾性队列研究，使用入院前 24 小时的患者人口统计数据、生命体征数据和实验室数据对感染患者进行识别与判断。作者将所有的数据划分为“金标准”和“银标准”。“金标准”是指入院时存在感染或没有感染，入院后 24 小时内经过手动图表审查定义为感染的数据集或无感染的数据集，即这部分数据具有标签；“银标准”是指未通过手动图表审查的数据，即未标记的数据。当同时拥有大量未标记的数据和有标记的数据时，利用自学习半监督方法进行迁移学习。随机选择 80%的“金标准”初始训练数据用于拟合 XGBoost 模型。该模型在未标记的“银标准”数据集上进行预测。将预测概率高于或低于阈值的“银标准”样本 (>90%; <10%) 重新标记为感染或未感染，并将其添加到初始训练集中以进入下一个训练周期，没有使用阈值之间的样本。在每次迭代中，用剩余的 20%未使用的“金标准”训练数据集作为模型进行评估。若半监督自学习模型的评估结果达到平台期或持续超过 1 000 轮，则停止。

总体而言，该迁移学习方法改进了校准结果，并且可以提高模型的泛化能力。该模型仅适用于分类任务，不适用于回归任务，如预测年龄或其他数值。

## 2.2 归纳型迁移学习

在归纳型迁移学习中，源域和目标域相同或相似，两域的任务不同但相关，两域的数据都至少具有一部分标签。该类场景的任务通常通过特征转移或提取共享因子来处理，学习与多个任务相关的特征，从而有效地增加样本量和/或正则化分类器 [见图 1 (c)]。

医疗领域的数据可能有多个可用的来源，但每个来源的数据样本量都较少。因此，我们可以在多家医院或电子健康记录之间，在具有不同实验设置的数据集之间，甚至在个性化药物治疗的患者之间进行迁移学习，这些数据在每个资源集中可能数量匮乏，但是组合多个来源的数据提取知识既可以提高模型的泛化能力，又可以避免单个来源数据的稀疏性。针对该问题，De Bois 等<sup>[40]</sup>使用了一个新的学习方法——对抗性迁移学习 (Adversarial Transfer Learning, ATL)。该学习方法的核心思想是：在原有的特征提取器模块和预测器模块的基础上，增加了一个名为领域分类器的新模块，该模块根据输入输出数据的特征推断出数据的来源。首先，特征提取器计算数据的特征表示，这些特征表示同时被输入输出预测器和领域分类器，并分别用于预测输出结果和数据来源的领域。接着，输出预测器和领域分类器都通过反向传播各自的损失进行传统训练，输出预测器的损失取决于模型要解决的问题 (回归问题或分类问题)，领域分类器的损失则使用多类交叉熵 (每个类别代表一个数据源领域) 来计算。当特征提取器接收到领域分类器的损失时，通过梯度反转层将其损失取反 (乘以-1)。因此，特征提取器既学习到了对输出预测有用的特征表示，也学习到了对数据来源领域无差别的特征表示，从而促进了更通用的特征表示学习。

该研究使用了 3 个显著不同的数据集：IDIAB 数据集 (I)、Ohio 数据集 (O) 和 T1DMS 数据集 (T)，它们分别包含 6 名二型糖尿病患者 (I)、6 名一型糖尿病患者 (O) 和 10 名计算机模拟的 (in-silico) 一型糖尿病患者 (T)。在该研究中，作者只使用葡萄糖、胰岛素和碳水化合物数据来预测糖尿病患者的葡萄糖结果。在对抗性迁移学习模型中，采用的基础架构是 FCN 模型，特征提取器模块由 3 层组成 (大小为 3 的 1 维卷积层 → ReLU 激活函数 → 批量归一化 → Dropout 输出)，分别有 64、128 和 64 个通道。预测

器模块由单个具有2048个通道和大小为30的卷积层组成(使其行为类似全连接层)。在此基础上另外增加的领域分类器由单个具有2048个通道和大小为30的卷积层组成(与预测器模块相同)。它通过使用Adam优化器来最小化加权的多元交叉熵损失函数,其中,权重由 $\gamma=10^{0.75}$ 确定。

作者使用3种基线模型(SVR、FCN#1、FCN#2)和对抗性迁移学习模型,并分别用4种类型的数据对比4种模型的结果。这4种类型的数据分别是:组内(I→I, O→O, 源域数据和目标域数据来自同一个数据集)、组间(O→I, I→O, 源域数据和目标域数据来自不同数据集)、合成(T→I, T→O, 源域数据是虚拟合成的数据)及任意组合(IO→I, IO→O, 这些单数据集场景的任何组合)。结果显示,对抗性迁移学习模型的性能是可变的,主要取决于来自源域和目标域的患者。当使用组内数据集(IO→I, IOT→I, O→O, IO→O, IOT→O)时,迁移学习模型表现出比基准模型更高的性能。与传统的迁移学习相比,对抗性迁移学习的改进之处在于它能够更好地处理来自不同源域的数据,通过引入对抗训练机制,促使模型学习到的特征表示在不同数据源之间有更好的通用性。

### 2.3 无监督迁移学习

在无监督迁移学习中,源域和目标域都不同,且都是无标签数据,两域的任务也不同。该场景的迁移学习常利用大量未标记的源数据来学习数据的新表示。

Dincer等<sup>[31]</sup>提出了DeepProfile框架,该框架从数千个公开可用的基因表达样本中学习变分自动编码器(Variational Autoencoder, VAE)网络,使用该网络对低维表示(Low-Dimensional Representation, LDR)进行编码以预测复杂的疾病表型[见图1(d)]。其中,采用VAE来学习基因表达的网络表示,VAE是标准自动编码器的扩展,是一种无监督的深度神经网络(Deep Neural Network, DNN),它使用变分推理来推断潜在嵌入的后验分布。VAE的目标是最小化输入数据和嵌入重建数据之间的误差,假设后验分布服从正态分布。VAE模型由编码器和解码器组成,编码器将输入数据映射到潜在空间中的LDR,解码器接收编码器生成的潜在空间LDR,并将其映射回原始数据空间(基因表达空间)。作者使用DeepProfile从大量未标记(缺乏表型信息)的表达样本中提取特征表示,用

来预测AML患者对160种化疗药物的体外反应。DeepProfile的流程大致如下。

(1)数据收集和预处理:从公共GEO数据库中收集来自6534个AML患者样本的13237个基因。

(2)选择具有较高变异性的基因及聚类:去除中位数绝对偏差低于平均绝对偏差的基因,最后选择5393个基因,并将它们分为300个聚类,以便将具有相似表达模式的基因分组在一起从而降低特征空间的噪声和维数。

(3)VAE网络训练和无监督迁移学习的特征表示:使用学习的300个聚类的质心来训练一个VAE网络,VAE网络通过最小化潜在空间的分布与先验分布之间的差异学习数据的特征表示。这使得VAE网络能够从未标记的表达样本中提取有意义的特征表示,即LDR。

(4)LDR编码:使用VAE学习到的网络将30个新的AML患者样本的基因表达数据编码为8维LDR,这些样本具有对160种化疗药物的体外反应的标签。

(5)表型预测:在L1正则化线性回归中使用编码的LDR,针对这些患者,对每种药物的预测性能进行预测和评估。作者使用交叉验证测试计算预测误差,在训练样本上执行额外的交叉验证以选择正则化参数 $\gamma$ 。

作者在随后的对比实验中发现,DeepProfile相对于原始特征(表达水平)及两种常用的降维方法(PCA和K-means聚类)学习的LDR,具有以下优势:能更好地预测复杂的表型;能更好地捕捉已知功能基因组;学习的LDR能够更准确地重构输入的表达数据。此外,作者还通过DeepProfile应用于卵巢癌患者的肿瘤浸润模式和乳腺癌患者的疾病亚型预测等展示了DeepProfile的泛化能力,表明该框架适用于具有大量公开样本和不同癌症表型的癌症。

Theodoris等<sup>[33]</sup>介绍了一种名为Geneformer的基于注意力机制的上下文感知深度学习模型。该模型属于完全自监督模型,可以在完全没有标签的数据上完成。它通过在大规模单细胞转录组数据上进行预训练,可以在数据有限的情况下进行上下文特定的预测。Geneformer的具体流程如下。

(1)数据收集:作者使用了一个大规模的转录组数据集,名为Genecorpus-30M,其中包含约3000万

个人类单细胞转录组数据。

(2) 数据预处理: 每个单细胞中的基因按其在该细胞中的表达量排列, 以等级的形式作为模型输入。

(3) 预训练: 每个单细胞的转录组的等级值编码经 6 个转换编码器进行单元编码, 每个单元由一个自我注意层和前馈神经网络层组成。在预训练过程中, 每个转录组中 15% 的基因被隐藏, 使用其余未被隐藏的基因训练模型, 并预测在特定细胞状态下每个被隐藏的位置应该是哪个基因。这样的预训练目标使模型能够学习基因之间的相互作用和关系。

(4) 微调: 预训练完成后, Geneformer 模型被微调用于各种下游任务, 特别是与染色质和网络动态相关的任务, 如基因调控网络分析和疾病建模。该研究成功展示了迁移学习在网络生物学中的应用潜力, 通过将先前学到的知识迁移到新的任务中, 可以加速关键网络调节因子和候选治疗靶点的发现, 为疾病研究和治疗提供有价值的洞察。相较于使用单个数据集构建的模型, 该方法在预训练期间使用了大规模的训练数据, 使模型对于输入数据的微小扰动表现出了很好的鲁棒性。

以上介绍的实例都是根据基因表达或转录组相关的数据构建的模型, 接下来介绍一种医学图像分割模型 Segment Anything Model (SAM)<sup>[42]</sup>。SAM 是一种基于深度学习的基础模型, 使用了超过 10 亿个注释数据进行训练, 主要针对自然图像。SAM 的构建是随着具有相应对象掩码的图像数据集 (称为 SA-1B) 的开发而逐步训练的。该数据集的开发分为 3 个阶段。首先, 人工注释员通过点击对象并手动优化 SAM 生成的掩码, 对一组图像进行注释, 此处的 SAM 是在公共数据集上训练的。然后, 注释员对 SAM 不确定生成的掩码进行分割, 以增加对象的多样性。最后, 掩码通过提示 SAM 使用分布在图像网格中的一组点来自动生成最终的掩码。SAM 有 3 种主要应用场景如下。

(1) 半自动标注。SAM 可以作为快速标注工具, 通过用户提供提示并生成掩码, 然后由用户进行批准或修改, 反复迭代改进。

(2) 辅助其他分割模型。SAM 可以与其他算法一起使用, 自动分割图像。

(3) 新的医学图像基础分割模型。SAM 可以对来自各医学成像领域的医学图像和蒙版进行模型微调,

而不用从头开始训练模型。

### 3 讨论

在传导型迁移学习中, 模型的迁移是在源域和目标域之间的相同实例上进行的, 即将源域和目标域中的实例视为同一数据集, 并通过在这些实例上的学习进行迁移, 这种方法通常适用于源域和目标域之间具有相似分布的情况。在归纳型迁移学习中, 模型的迁移通过在源域上学习经验和知识并应用于目标域的学习任务, 进一步提高模型的性能和泛化能力。在无监督迁移学习中, 模型通过学习源域和目标域数据中的共享架构、模式或特征表示进行迁移, 其目的是通过发现和利用源域与目标域之间的潜在关系及相似性来提高目标域上的学习性能。总体来说, 传导型迁移学习注重在实例级别上的迁移, 归纳型迁移学习则注重在模型级别上的迁移。当源域和目标域都没有标签信息时, 可以选择无监督迁移学习。

生物医学研究的最终目的是推动人类复杂生物系统的研究, 治疗人类的疾病。由于生物医学领域的数据往往价格非常昂贵、稀缺且难以获取, 在人体中可以进行的实验受到了太多限制。因此, 迁移学习在生物医学领域快速发展, 并且展示出巨大的潜力, 发展趋势大概可以总结为以下 3 种。

(1) 多领域迁移学习: 生物医学领域涉及多个子领域, 如基因组学<sup>[41,43]</sup>、代谢组学、蛋白质组学<sup>[24,44,45]</sup>、药物发现<sup>[46-48]</sup>等。迁移学习可以将不同领域的数据和知识结合起来, 进行多领域迁移学习, 以提高模型的泛化能力和解释性。

(2) 跨物种迁移学习: 模式动物通常具有较短的生存周期, 那些在人类身上无法做的实验, 可以在受控条件下, 在模式动物身上进行。动物模型和人类数据之间存在一定的差异, 但跨物种迁移学习可以帮助人们将动物实验结果迁移到人类疾病研究中, 提供更多研究的可能性并提升研究效率<sup>[12,49]</sup>。

(3) 多模态数据融合: 生物医学研究涉及多种数据类型, 如基因表达数据、医学影像数据、临床电子病历数据等。将多模态数据进行融合, 并应用迁移学习来挖掘数据之间的关联, 将有助于更全面、更高效地理解疾病机制, 提高诊断准确性<sup>[50,51]</sup>。

尽管迁移学习在生物医学领域已经取得了一些进展, 但仍存在许多挑战。未来, 研究者可以加强数据



的共享和合作，充分利用多样化的数据资源。迁移学习涉及的模型大多是基于深度学习的“黑盒”模型，但是在精准医疗中，模型的决策过程和结果将直接影响个体的医疗决策，为了给患者提供更精确的诊断和治疗方案，我们需要注重模型的可解释性。

总的来说，面对生物医学数据的复杂性和多样性，研究人员可以深入探索迁移学习、机器学习、深度学习和强化学习等领域的知识，以应用这些模型来应对生物医学领域的数据稀缺性和标注困难等挑战。

#### 参考文献

- [1] D'ADAMO G L, WIDDOP J T, GILES E M. The future is now? Clinical and translational aspects of “Omics” technologies[J]. *Immunol Cell Biol*, 2021, 99(2): 168-176.
- [2] DE ANDA-JÁUREGUI G, HERNÁNDEZ-LEMUS E. Computational oncology in the multi-omics era: state of the art[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 423.
- [3] LI R, LI L, XU Y, *et al.* Machine learning meets omics: applications and perspectives[J]. *Brief Bioinform*, 2022, 23(1): bbab460.
- [4] SVENSSON V, VENTO-TORMO R, TEICHMANN S A. Exponential scaling of single-cell RNA-seq in the past decade[J]. *Nat Protoc*, 2018, 13(4): 599-604.
- [5] BANERJEE J, TARONI J N, ALLAWAY R J, *et al.* Machine learning in rare disease[J]. *Nat Methods*, 2023, 20(6): 803-814.
- [6] KAPP M B. Ethical and legal issues in research involving human subjects: do you want a piece of me?[J]. *J Clin Pathol*, 2006, 59(4): 335-339.
- [7] HONKALA A, MALHOTRA S V, KUMMAR S, *et al.* Harnessing the predictive power of preclinical models for oncology drug development[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(2): 99-114.
- [8] PAN S J, YANG Q. A survey on transfer learning[J]. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, 2010, 22(10): 1345-1359.
- [9] BRUBAKER D K, KUMAR M P, CHISWICK E L, *et al.* An interspecies translation model implicates integrin signaling in infliximab-resistant inflammatory bowel disease[J]. *Sci Signal*, 2020, 13(643): eaay3258.
- [10] DAVIS-MARCISAK E F, FITZGERALD A A, KESSLER M D, *et al.* Transfer learning between preclinical models and human tumors identifies a conserved NK cell activation signature in anti-CTLA-4 responsive tumors[J]. *Genome Med*, 2021, 13(1): 129.
- [11] GAO Y, CUI Y. Deep transfer learning for reducing health care disparities arising from biomedical data inequality[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5131.
- [12] BRUBAKER D K, PROCTOR E A, HAIGIS K M, *et al.* Computational translation of genomic responses from experimental model systems to humans[J]. *PLoS Comput Biol*, 2019, 15(1): e1006286.
- [13] SEOK J, WARREN H S, CUENCA A G, *et al.* Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(9): 3507-3512.
- [14] TAKAO K, MIYAKAWA T. Genomic responses in mouse models greatly mimic human inflammatory diseases[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(4): 1167-1172.
- [15] SHARIFI-NOGHABI H, PENG S, ZOLOTAREVA O, *et al.* AITL: adversarial inductive transfer learning with input and output space adaptation for pharmacogenomics[J]. *Bioinformatics*, 2020, 36(Suppl\_1): i380-i8.
- [16] YOSINSKI J, CLUNE J, BENGIO Y, *et al.* How transferable are features in deep neural networks?[Z]. Proceedings of the 27th International Conference on Neural Information Processing Systems - Volume 2. Montreal, Canada; MIT Press. 2014: 3320-3328
- [17] TENENBAUM J D. Translational bioinformatics: past, present, and future[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2016, 14(1): 31-41.
- [18] YU Z, SHEN D, JIN Z, *et al.* Progressive Transfer learning[J]. *IEEE Trans Image Process*, 2022, 31: 1340-1348.
- [19] EBBEHOJ A, THUNBO M, ANDERSEN O E, *et al.* Transfer learning for non-image data in clinical research: a scoping review[J]. *PLOS Digit Health*, 2022, 1(2): e0000014.
- [20] KIM G, KANG S. Effective transfer learning with label-based discriminative feature learning[J]. *Sensors (Basel)*, 2022, 22(5).
- [21] MAIER A, SYBEN C, LASSER T, *et al.* A gentle introduction to deep learning in medical image processing[J]. *Zeitschrift Für Medizinische Physik*, 2019, 29(2): 86-101.
- [22] SHEN D, WU G, SUK H I. Deep learning in medical image analysis[J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2017, 19: 221-248.
- [23] CHEPLYGINA V, DE BRUIJNE M, PLUIM J P W. Not-so-supervised: a survey of semi-supervised, multi-instance, and transfer learning in medical image analysis[J]. *Med Image Anal*, 2019, 54: 280-296.
- [24] SONG Q, ZHENG Y J, SHENG W G, *et al.* Tridirectional transfer learning for predicting gastric cancer morbidity[J]. *IEEE Trans Neural Netw Learn Syst*, 2021, 32(2): 561-574.
- [25] BASHIRI F S, CASKEY J R, MAYAMPURATH A, *et al.* Identifying infected patients using semi-supervised and transfer learning[J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2022, 29(10): 1696-1704.
- [26] KRITHIGA R, GEETHA P. Breast cancer detection, segmentation and

- classification on histopathology images analysis: a systematic review[J]. **Archives of Computational Methods in Engineering**, 2021, 28(4): 2607-2019.
- [27] TARIQ M, IQBAL S, AYESHA H, *et al.* Medical image based breast cancer diagnosis: state of the art and future directions[J]. **Expert Systems with Applications**, 2021, 167: 114095.
- [28] VARSHNI D, THAKRAL K, AGARWAL L, *et al.* Pneumonia detection using CNN based feature extraction[C]. Proceedings of the 2019 IEEE International Conference on Electrical, Computer and Communication Technologies (ICECCT), F 20-22 Feb. 2019.
- [29] LIU Z G, QIU G H, WANG S Y, *et al.* A new belief-based bidirectional transfer classification method[J]. **IEEE Trans Cybern**, 2022, 52(8): 8101-8113.
- [30] SEAH C W, ONG Y S, TSANG I W. Combating negative transfer from predictive distribution differences[J]. **IEEE Trans Cybern**, 2013, 43(4): 1153-1165.
- [31] DINCER A B, CELIK S, HIRANUMA N, *et al.* DeepProfile: deep learning of cancer molecular profiles for precision medicine[J]. **bioRxiv**, 2018: 278739.
- [32] TARONI J N, GRAYSON P C, HU Q, *et al.* MultiPLIER: a transfer learning framework for transcriptomics reveals systemic features of rare disease[J]. **Cell Syst**, 2019, 8(5): 380-394. e4.
- [33] THEODORIS C V, XIAO L, CHOPRA A, *et al.* Transfer learning enables predictions in network biology[J]. **Nature**, 2023, 618(7965): 616-624.
- [34] GARG S, SINGH P. Transfer learning based lightweight ensemble model for imbalanced breast cancer classification[J]. **IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics**, 2023, 20(2): 1529-1539.
- [35] CAI M, HAO NGUYEN C, MAMITSUKA H, *et al.* XGSEA: CROSS-species gene set enrichment analysis via domain adaptation[J]. **Brief Bioinform**, 2021, 22(5): bbaa406.
- [36] CHEN J, WANG X, MA A, *et al.* Deep transfer learning of cancer drug responses by integrating bulk and single-cell RNA-seq data[J]. **Nat Commun**, 2022, 13(1): 6494.
- [37] OSIPENKO S, BOTASHEV K, NIKOLAEV E, *et al.* Transfer learning for small molecule retention predictions[J]. **J Chromatogr A**, 2021, 1644: 462119.
- [38] FENOY E, EDERA A A, STEGMAYER G. Transfer learning in proteins: evaluating novel protein learned representations for bioinformatics tasks[J]. **Brief Bioinform**, 2022, 23(4): bbac232.
- [39] JARADAT A S, AL MAMLOOK R E, ALMAKAYEEL N, *et al.* Automated monkeypox skin lesion detection using deep learning and transfer learning techniques[J]. **Int J Environ Res Public Health**, 2023, 20(5): ijerph20054422.
- [40] DE BOIS M, EL YACOUBI M A, AMMI M. Adversarial multi-source transfer learning in healthcare: application to glucose prediction for diabetic people[J]. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, 2021, 199: 105874.
- [41] HANCZAR B, BOURGEAIS V, ZEHRAOUI F. Assessment of deep learning and transfer learning for cancer prediction based on gene expression data[J]. **BMC Bioinformatics**, 2022, 23(1): 262.
- [42] MAZUROWSKI M A, DONG H, GU H, *et al.* Segment anything model for medical image analysis: an experimental study[J]. **Med Image Anal**, 2023, 89: 102918.
- [43] TOSEEF M, OLAYEMI PETINRIN O, WANG F, *et al.* Deep transfer learning for clinical decision-making based on high-throughput data: comprehensive survey with benchmark results[J]. **Brief Bioinform**, 2023, 24(4): bbad254.
- [44] KRYSHTAFOVYCH A, SCHWEDE T, TOPF M, *et al.* Critical assessment of methods of protein structure prediction (CASP)-Round XIII[J]. **Proteins**, 2019, 87(12): 1011-1020.
- [45] MIN S, PARK S, KIM S, *et al.* Pre-training of deep bidirectional protein sequence representations with structural information[J]. **IEEE Access**, 2021, 9: 123912-123926.
- [46] CAI C, WANG S, XU Y, *et al.* Transfer learning for drug discovery[J]. **J Med Chem**, 2020, 63(16): 8683-8694.
- [47] LI S, WAN F, SHU H, *et al.* MONN: a multi-objective neural network for predicting compound- protein interactions and affinities[J]. **Cell Systems**, 2020, 10(4): 308-322. e11.
- [48] SEGLER M H S, KOGEJ T, TYRCHAN C, *et al.* Generating focused molecule libraries for drug discovery with recurrent neural networks[J]. **ACS Cent Sci**, 2018, 4(1): 120-31.
- [49] NORMAND R, DU W, BRILLER M, *et al.* Found in translation: a machine learning model for mouse-to-human inference[J]. **Nat Methods**, 2018, 15(12): 1067-1073.
- [50] STAHLSCHEMIDT S R, ULFENBORG B, SYNNERGREN J. Multimodal deep learning for biomedical data fusion: a review[J]. **Brief Bioinform**, 2022, 23(2): bbab569.
- [51] XUE L Y, JIANG Z Y, FU T T, *et al.* Transfer learning radiomics based on multimodal ultrasound imaging for staging liver fibrosis[J]. **Eur Radiol**, 2020, 30(5): 2973-2983.
- [52] DALKIRAN A, ATAKAN A, RIFAIOĞLU A S, *et al.* Transfer learning for drug-target interaction prediction[J]. **Bioinformatics**, 2023, 39(39 Suppl 1): i103-i110.