

王星,赵静怡,张钰,等. 人工智能在动物实验中应用的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(11): 135-141.

Wang X, Zhao JY, Zhang Y, et al. Research progress in application of artificial intelligence in animal experimental data [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(11): 135-141.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.11.018

人工智能在动物实验中应用的研究进展

王 星^{1,2#}, 赵静怡^{1,2#}, 张 钰^{3*}, 沈璐妍^{2*}

(1. 吉林大学第二临床医学院, 长春 130012; 2. 吉林大学基础医学院病理生理学系, 长春 130021;
3. 吉林大学基础医学院基础医学实验教学中心, 长春 130021)

【摘要】 实验动物伦理与 3R 原则是动物实验过程中必须遵守的基本准则。但由于动物机体的复杂性, 动物体内实验所得到的各种数据面临着庞大而没有合适方法充分挖掘, 复杂而有很多隐藏信息无法有效分析的问题, 导致实验动物使用数量居高不下。在大数据的背景下, 计算机科学与技术飞速进步, 人工智能 (artificial intelligence, AI) 取得了极大飞跃, 其在实验动物领域相关数据库的建立与数学模型的构建、动物微观分子及宏观图像、行为、基本生理指标等特征的识别、分类及预测中的应用广泛, 有望成为研究人员的得力助手, 在医学科研和临床领域发挥至关重要的作用。而相对微观分析, 动物特征识别的宏观应用具有更高的可行性与实用性, 本文就人工智能技术在实验动物特征识别中的应用、挑战和展望进行综述。

【关键词】 人工智能; 实验动物; 特征识别

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 11-0135-07

Research progress in application of artificial intelligence in animal experimental data

WANG Xing^{1,2#}, ZHAO Jingyi^{1,2#}, ZHANG Yu^{3*}, SHEN Luyan^{2*}

(1. the Second Clinical Medical College of Jilin University, Changchun 130012, China. 2. Department of Pathophysiology, School of Basic Medicine, Jilin University, Changchun 130021. 3. Experimental Teaching Center of Basic Medicine, School of Basic Medicine, Jilin University, Changchun 130021)

【Abstract】 The ethics and 3R principle of experimental animals are basic tenets that should be strictly obeyed. However, because of the inner complexity of organisms, the data obtained in vivo tend to be gathered in voluminous amounts. There is a lack of appropriate method to thoroughly explore these datasets, which are too complicated and contain too much hidden information to be analyzed effectively. Therefore, the number of experimental animals performed is increasing. However, in the context of big data, and with the rapid development of computer technology, artificial intelligence (AI) has made splendid progress. Nowadays, AI is widely applied in the establishment of relevant databases and mathematical models and the identification and prediction of features of, e. g., microscopic molecules, macroscale

【基金项目】 吉林省卫生技术创新研究基金 (2020Q010)。

【作者简介】 王星 (1999—), 男, 研究方向: 肿瘤化疗耐受、疾病机制及防控。E-mail: 924092957@qq.com

赵静怡 (2002—), 女, 研究方向: 肿瘤化疗耐受、疾病机制及防控。E-mail: 1626291322@qq.com

[#]共同第一作者

【通信作者】 张钰 (1987—), 女, 工程师, 研究方向: 医学遗传学、肿瘤病理生理学。E-mail: zyjlu@jlu.edu.cn

沈璐妍 (1990—), 女, 讲师, 研究方向: 肿瘤化疗耐受、疾病机制及防控。E-mail: shenly@jlu.edu.cn

^{*} 共同通信作者

images, behavior, and basic physiological indicators, and it serves as a powerful and convenient auxiliary tool for scientific researchers. Compared with micro-analysis, the macroscopic application of character recognition seems more feasible and practicable. This paper summarizes the applications, challenges, and prospects of AI use in the recognition of phenomena hidden in experimental animal data.

【Keywords】 artificial intelligence; experimental animal; feature recognition

人工智能 (artificial intelligence, AI) 作为一项变革性技术在医学领域展现出了巨大的应用前景,其中占据主导地位的是机器学习 (machine learning, ML) 及深度学习 (deep learning, DL)。目前在实验动物领域, AI 为动物实验结果、影像资料等数据的深入分析挖掘提供了有效的技术手段,促进了实验动物相应数据库和数学模型的完善化和多样化,推动了由真实记录动物模型特征为主向以多媒体计算机为中心的软化特征识别与预测为主的转变。本文对 AI 技术在实验动物特征识别中的研究现状综述如下。

1 数据库的建立与数学模型的构建

实验动物不仅可获取的数据庞大,并且尚有诸多隐藏信息,而 AI 数据分析是从浩如烟海的信息中提取、发掘更能代表数据本质特征、更能反映数据内在统计学规律的信息的主要途径^[1]。随着数据库的建立、完善,各种模型算法层出不穷,实验设计的无假设驱动将逐渐取代传统的有假设驱动,为指导后续实验方案制定提供良好基础^[2-3]。因此如何利用现有的数据构建数据库、设计适用于不同情况的数学模型是进一步挖掘实验动物的宏观及微观特征最为基础且至关重要的一步。

数据库及数据分析预测模型的建立为观测实验动物的宏观特征提供了数据和方法学上的支撑。其中,马林纳等^[4]通过数据挖掘的方法整理、归纳、分析、总结了子宫肌瘤动物模型构建的重要参数,如:造模方法、周期、频次等,对建立合理的实验模型、提高成模率具有重要意义;范小彪^[5]提出了全新的皮下植入式除颤器的电极配置,通过对实验动物模型进行有限元建模,并基于 SCI Run 计算平台对不同配置下的除颤电场进行仿真,为动物造模指标选取提供参考。Langendam 等^[6]开发了一种涵盖毒理学、环境卫生和兽医等多方面的动物研究系统综述数据库,可以快速识别有关实验动物的临床前研究结果,从而避免重复劳动,减少研究浪费;Pallast 等^[7]提出一种基于云的多模态动物数据关系数据库,汇总各种临床前特征数据,大大提高了数据可访问性、数据处理效率和数据记录标准化。以

上研究均体现了结合数据分析手段建立和完善数据库、记录重要参数的必要性及对后续研究的指导和提示作用。另外,安国帅^[8]通过超高效液相色谱-质谱联用技术检测损伤后骨骼肌的代谢情况,运用多种 ML 算法构建数学模型,分析骨骼肌代谢物随损伤时间的变化特点,表明了 AI 对实验动物数据变化规律表征、预测的重要作用。

AI 数据分析及数据库的建立也可为实验动物模型特征微观层面的检测提供数据支持。其中,在蛋白水平,段仕^[9]基于 ML 方法对 20 个数据库的 28592 个绵羊蛋白进行预测,成功搭建绵羊蛋白质-蛋白质相互作用关系数据库,为今后深入研究动物机体内蛋白质相互作用及功能提供数据支持;在基因层面,黄宇^[10]将 DL 应用于 m⁶A 修饰位点预测并构建了一个高精度的跨物种 m⁶A 修饰位点预测模型。近年来,人源化肿瘤异种移植 (patient derived tumor xenograft, PDX) 模型广泛应用于各种动物实验中,主要通过免疫缺陷小鼠上接种简单处理的患者肿瘤组织、原代细胞等形成移植瘤,可以有效保留原代肿瘤实质及其微环境的组织病理学、分子生物学等基本特点,是极具前景的体内实验模型,在诸多肿瘤中都有广泛应用^[11-12]。并且基于测序或芯片等方法获取的 PDX 模型的组学数据与 AI 技术相结合有助于对肿瘤进行分子分型、在临床上指导肿瘤患者的诊断与治疗,并且对于肿瘤微观分子机制的揭示也有重要提示作用,目前已广泛用于药物敏感性测试、新型生物标志物的研发、疾病预测等领域^[13-14]。

总的来说,大量数据库及数据分析、识别和预测模型的建立,为进行基因组学^[15]、表观遗传组学^[10]、代谢组学^[8]、蛋白组学^[16]等多组学分析提供了有效且重要的资源,并为动物实验进一步深入挖掘发现某些特定通路的意义及某些分子的生物学功能等实验动物的微观特征提供了数据和方法学上的支撑,也将有效推动实验动物宏观特征相关研究的实施。而宏观特征因容易获取、直观可见等特点研究开展广泛,相关成果层出不穷。

2 人工智能在实验动物特征识别中的应用

2.1 影像特征识别

基于 AI, 实验动物影像特征的识别也取得了长足进步, 广泛涵盖了各种医学影像模式, 包括组织病理成像、超声成像、电子计算机断层扫描成像 (computed tomography, CT)、磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 和各种内镜成像等。人工智能与医学影像结合可以实现对图像的有效分割与分类, 极大推动医学影像学的发展, 为提高疾病诊断的敏感性和特异性提供新思路。

AI 技术与计算机辅助成像结合可对组织学切片图像微观特征进行高精度检测和量化, 为研究相关病理变化提供数据支持; Zhang 等^[17] 利用 DL 方法对恒河猴胰腺 β 细胞分泌胰岛素颗粒的电镜照片进行解析, 为评估非人灵长类动物糖尿病早期胰岛素合成的代偿性增加提供有效证据; Tokarz 等^[18] 和 Yang 等^[19] 分别通过对心肌病和肝脂肪变性组织学切片进行检测, 并运用 DL 算法, 高精度实现了对相关疾病的识别、分类及严重程度的量化。

AI 与超声成像、MRI 及 CT 扫描相结合, 对疾病的诊断及发生发展的预测具有重要价值。其中, 付甜甜等^[20] 基于肝纤维化大鼠模型不同成模时期的超声灰阶与弹性图像结果, 建立 ML 自动分类模型, 为预测肝纤维化进程提供重要参考; Tang 等^[21] 采用随机森林算法, 对定量超声参数进行整合, 实现了对大鼠超声波射频图像和弹性成像图的精准分类, 为诊断脂肪性肝炎、肝纤维化及相关病理改变提供重要依据。而 Bie 等^[22] 基于卷积神经网络 (convolutional neural network, CNN) 以化学交换饱和和转移 MRI 的 Z-光谱特征为输入特征, 证实了 CNN 在区分乳腺肿瘤类型方面的巨大潜力; 李硕等^[23] 通过结合平扫 MRI 与主动学习 (active learning, AL)、半监督学习 (semi-supervised learning, SSL) 有效评估了肝纤维化分期; Xu 等^[24] 选取雪貂和兔子作为实验对象进行肺部 CT 扫描, 并基于 ML 的异常成像模式检测系统对气管树结构进行自动提取分析, 为研究肺部疾病提供计算机方法学上的支持。

在医学领域, 三维重建系基于医学成像等智能集成的方法来构建三维组织结构的过程, 从而实现仿真效果。近年来, 三维重建技术在众多动物研究中得到广泛应用; 周明璋^[25] 以小鼠为研究对象进行

X 射线相衬显微成像, 在多个角度观察肿瘤未被切割的原始状态信息, 印证肝脏从正常组织到肿瘤的发生发展变化过程; 类似地, Shuvo 等^[26]、Jiang 等^[27] 和 Iftikhar 等^[28] 结合 DL 算法与三维重建成像技术对动物血流模式和流体动力学进行深入探讨。在观测三维形态变化方面, AI 技术可对相应组织的立体结构进行重塑, 进而全方位检测结构变化。其中, Rytky 等^[29] 及 Huang 等^[30] 基于 DL 分别对兔膝关节钙化软骨和小鼠左心室心肌的 3D 形态变化进行研究, 提高了对组织结构和功能分析的准确性和可重复性。以上研究具体情况汇总见表 1。

2.2 动物行为特征识别

除动物的宏观影像特征外, 在动物实验研究中, 客观量化动物行为是必要且有意义的。然而, 传统的动物行为分析方法主要通过轨迹、速度等简化的特征来量化, 可能会造成行为描述不客观和信息大量丢失的问题。近年来在大数据背景下, 依靠互联网和高性能计算机发展起来的 DL、ML 与机器视觉在识别、处理、分析动物的图像和视频及自动、有序、定量地获取、拆解、预测动物行为方面具有一定的优势。但研究对象主要局限在实验后的动物行为视频与图片, 并且工作速度较慢, 使其应用在一定程度上受到限制^[31-33]。因此, 如何结合其他非视频手段实时识别是新近需要面临的挑战。

2.2.1 运动行为、姿势、轨迹的分析与预测

DL、ML 作为一种学习效率极高且易于训练的模型, 在动物行为识别中最为常用, 并且不断进步。其中, 罗墨轩等^[34] 构建了包含小鼠行为学识别程序的分析装置, 研究在进食过程中饥饿小鼠对捕食者视频刺激产生的行为反应; 另外, DL 算法可以对动物姿势进行拆解分析和合理预测; 韩亚宁^[35] 针对性地使用 DL 姿态估计方法和无监督 ML 算法将小鼠运动行为分解为精细的片段, 进行统一的度量 and 表征; Pereira 等^[36] 基于深度神经网络, 对果蝇的运动步态和动物姿势随时间变化进行动态分析, 进而实现对果蝇快速姿势动作的评估和预测。

相对于动物行为识别、姿势拆解等领域的广泛应用, 目前 AI 在运动轨迹分析方面的研究也有重要进展。郑秀娟^[37] 搭建了大鼠旷野实验行为自动分析模型, 基于 RRM 算法和稳健 LOWESS 算法提取其轨迹特征, 判别率高达 100%; Rezaei 等^[38] 利用点过程滤波器和长短期记忆网络方法对海马部位细胞记录的神经活动进行解码, 在预测大鼠位置及轨迹方面具有相当高的精度; Wijeyakulasuriya 等^[39] 基

表 1 人工智能在医学影像学领域的应用
Table 1 Application of artificial intelligence in medical imaging

作者, 年限 Author, Year	动物种类 Animal species	影像学方法 Imageological method	AI 算法 AI algorithms	研究对象 Object of study
Zhang ^[17] , 2019	恒河猴 Rhesus monkeys	电子显微镜成像 Electron microscopy imaging	深度学习框架的多分支全卷积网络 Multi-branch fully convolutional network of deep learning framework	胰腺组织学图像 Histological images of the pancreas
Tokarz ^[18] , 2021	大鼠 Rats	组织学切片成像 Histological section imaging	卷积神经网络与计算机辅助图像算法 CNN and computer-aided image algorithm	心脏组织学图像 Histological images of the heart
Yang ^[19] , 2019	兔 Rabbits	组织学切片成像 Histological section imaging	卷积神经网络 CNN	肝脏组织学图像 Histological image of liver
Fu ^[20] , 2019	大鼠 Rats	超声成像 Ultrasonic imaging	支持向量机 SVM	肝血管结构 Hepatic vascular structure
Tang ^[21] , 2019	大鼠 Rats	超声成像 Ultrasonic imaging	随机森林 Random Forest	肝脏组织 Liver tissue
Bie ^[22] , 2022	小鼠 Mice	MRI 成像 Magnetic resonance imaging	卷积神经网络 CNN	乳腺肿瘤组织 Breast tumor tissue
Li ^[23] , 2021	兔 Rabbits	MRI 成像 Magnetic resonance imaging	半监督学习和主动学习 SSLandAL	肝实质结构 Parenchyma of liver
Xu ^[24] , 2015	雪貂和兔子 Ferret and rabbits	CT 成像 Computed tomography imaging	随机森林 Random Forest	气管及支气管树结构 Tracheal and bronchial tree structure
Zhou ^[25] , 2021	小鼠 Mice	X 射线显微成像 X-ray microscopic imaging	决策树、随机森林和支持向量机 Decision-making tree、random Forest and SVM	肝脏肿瘤组织 Liver tumor tissue
Shuvo ^[26] , 2021	小鼠 Mice	多通道单焦点显微镜图像 Multi-channel single-focus microscopy images	U-Net 卷积神经网络 U-Net convolutional neural network	硬脑膜组织中血管与淋巴管结构 Vascular and lymphatic structures in dural tissue
Jiang ^[27] , 2020	大鼠 Rats	光学相干断层扫描血流成像 Optical coherence tomography angiography	卷积神经网络 CNN	大脑血管结构 Cerebral vascular structure
Iftikhar ^[28] , 2011	兔 Rabbits	光学显微镜成像 Optical microscopy imaging	支持向量机 SVM	胸主动脉血管结构 Vascular structure of the thoracic aorta
Rytty ^[29] , 2021	兔 Rabbits	CT 成像 Computed tomography imaging	卷积神经网络 和 U-Net 卷积神经网络 CNN and U-Net convolutional neural network	膝关节软骨组织 Cartilage tissue of knee joint
Huang ^[30] , 2021	小鼠 Mice	MRI 成像 Magnetic resonance imaging	M-Net 深度学习网络 M-Net Deep Learning network	心脏左心室心肌组织 Myocardial tissue from the left ventricle of the heart

于随机森林、神经网络提出了一个高分辨率预测蚂蚁运动的算法。

2.2.2 神经生理学分析

复杂的中枢神经系统是实现动物行为、认知能力的基本结构和功能单元,因此通过对动物行为、认知等不同层面的剖析,或可识别、区分其处于的不同神经生理学状态。值得注意的是,Thanos 等^[40]提出了一种单摄像头自动跟踪小鼠进行社交测试

的方法,评估笼式饲养小鼠的社会行为,为相关神经精神疾病研究提供数据支持;Dolensek 等^[41]通过刺激小鼠口面部肌肉组织,录制头部固定小鼠的特写视频,将小鼠在不同情绪突发事件中表现出的面部表情分为不同的类别,定量和客观评估小鼠的不同情绪特征。基于 DL 将病理条件下光遗传诱发运动的动物与正常动物肢体运动学进行对比分析,可以明确脑干的不同神经元是否为改善帕金森患者

运动的潜在临床治疗靶点,为利用脑深部电刺激、药物或光遗传学等方法实现神经元的靶向刺激开辟了新的道路^[42-43]。

总之,动物运动行为分析是贯穿中枢神经系统功能及机制相关研究过程始末的不可或缺的一部分,推动了新兴 AI、仿生学等与神经生理学交叉学科的发展^[44]。因此可靠的、自动化的、参数化的动物行为描述、分析方法是动物行为学实验不断演变、改进的基础,对促进相关学科的发展也具有极大的价值。

2.3 动物基本生理指标的识别及预测

动物个体面部识别技术的飞速发展为动物研究及生态研究打下了坚实基础。Lencioni 等^[45]基于自动视频成像系统实现了对马面部表情的实时评估和的对疼痛反应的及时监测,为动物的早期诊断和治疗提供参考依据;胡旭^[46]提出金丝猴面部识别网络,为金丝猴身份的快速识别和行为分析提供技术支持;何育欣^[47]针对大熊猫视角变化和表情变化提出了大熊猫面部识别 CNN 模型,有助于对大熊猫个体进行自动化识别、长期监测。动物个体面部识别技术在快速识别与行为分析领域取得了极大的飞跃,具有良好的应用前景。

基于视觉的遥测式生理指标测量技术的蓬勃发展,虽然相对于人脸识别仍然以研究为主,落地应用相对较少,但由于其可以基于面部视频对于心血管、呼吸等诸多生理信号检测的特点,越来越受到关注,为动物实验设计提供新思路、新角度。并且,基于信号检测的结果,结合 AI 不同的分析方法或可区分生物体不同的生理状态,如心率变异性的分析(包括时域、频域和非线性分析)已被证明可检测出几种神经系统疾病自主神经的早期受累情况^[48-49];Liu 等^[50]基于高光谱图像深度学习和 CNN 模型方法提出了更灵活可靠的体内无创光学血氧饱和度的测量手段。二维 CNN 在小鼠睡眠研究中可以用于区分小鼠所处不同睡眠阶段及状态^[51];基于 DL 的 SOLOv2 快速实例分割框架可以实时跟踪小鼠瞳孔大小进而评估蓝斑核功能状态^[52]。

在生理指标识别与生理状态明确的基础上,AI 在某些生理指标预测上也具有一定意义。研究发现相比传统的一般线性模型,ML 构建的体尺性状与体重之间的回归预测模型更为准确^[53]。还有研究采用全卷积神经网络对实验动物血压、心率等血流动力学指标进行预测^[54-55];某些研究采用 CNN

并行化模型对马心电图的心电节拍进行分类预测^[56];基于 DL 算法在心电图 R 峰特征的提取、分析、预测中也有重要作用^[57-58]。由此可见,人工智能相应算法在提示实验人员及时调整实验计划、预估实验结果等方面具有较好的前景。

2.4 其他应用

器官的开发移植^[59]、动物的遗传与育种^[60-61]等领域也有 AI 应用的身影,如匹兹堡大学结合合成生物学与 ML 算法,基于血液和胆汁处理系统实现了肝衰竭小鼠的肝移植,为今后解决器官移植供体短缺的问题提供新的角度和思路。

本质上,除了 AI 的方法和手段在实验动物上的广泛应用,动物实验的开展对于人工智能算法的优化与改进也具有积极的推动作用,两者是相辅相成、相互促进的。如传统的人工神经网络模型不能很好地表达生物神经网络的计算机制,而基于动物电生理实验数据的分析和处理,王玲^[62]将生物计算机制与普遍适用的人工神经网络模型进行有机融合,这也说明:以更简单有效的方式表达更复杂的生理过程可能才是我们试图探讨 AI 在实验动物特征识别中应用的最终目的和意义。

3 挑战与展望

在医学领域,由于缺乏规范标注、系统整理的大规模实验数据库及数学模型,AI 技术发展受到不小的阻碍。就目前而言,AI 尚无法取代实验动物在医学科研中的主导地位,但或可成为科研人员的得力助手。同时我们也希望其在识别及预测实验动物特征及其变化规律的基础上,能更好地在数据分析上提供更丰富的维度,在实验设计上开拓研究者的思路,在临床诊断治疗方面提出全新的角度,期待 AI 在实验动物领域取得新的进展与突破。

参考文献:

- [1] 郑晓川. 大数据智能分析及数据挖掘探讨 [J]. 中国科技信息, 2021, 21: 35-36.
- [2] 吴玥, 向志光, 高蓓, 等. 冠状病毒感染动物模型比较转录组学数据库的建立 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(1): 92-99.
- [3] 郭莎, 张娟娟, 梁兴禹, 等. 基于数据挖掘及动物实验探讨维持洛哌丁胺诱导便秘小鼠模型稳定性的研究 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(1): 47-56.
- [4] 马林纳, 朱正望, 姜权, 等. 基于数据挖掘的子宫颈癌动物模型应用分析 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(4): 225-228.

- [5] 范小彪. 植入式除颤器的个体化优化及可电击心律检测算法研究 [D]. 成都: 电子科技大学, 2020.
- [6] Langendam MW, Magnuson K, Williams AR, et al. Developing a database of systematic reviews of animal studies [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2021, 123: 104940.
- [7] Pallast N, Wieters F, Nill M, et al. Cloud-based relational database for multimodal animal data [J]. *Database (Oxford)*, 2018, 2018: 124.
- [8] 安国帅. 代谢组学与串联机器学习相结合的损伤时间推断策略研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2021.
- [9] 段仕. 利用机器学习算法预测绵羊全基因组蛋白质互作关系 [D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2019.
- [10] 黄宇. 基于深度学习的跨物种 M6A 修饰位点预测研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2019.
- [11] Jung J, Seol HS, Chang S. The generation and application of patient-derived xenograft model for cancer research [J]. *Cancer Res Treat*, 2018, 50(1): 1-10.
- [12] Corso S, Isella C, Bellomo SE, et al. A comprehensive PDX gastric cancer collection captures cancer cell-intrinsic transcriptional MSI traits [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(22): 5884-5896.
- [13] Rivera M, Fichtner I, Wulf-Goldenberg A, et al. Patient-derived xenograft (PDX) models of colorectal carcinoma (CRC) as a platform for chemosensitivity and biomarker analysis in personalized medicine [J]. *Neoplasia*, 2021, 23(1): 21-35.
- [14] Beshiri ML, Tice CM, Tran C, et al. A PDX/organoid biobank of advanced prostate cancers captures genomic and phenotypic heterogeneity for disease modeling and therapeutic screening [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(17): 4332-4345.
- [15] 梁忙. 基于机器学习算法的全基因组选择研究 [D]. 北京: 中国农业科学院, 2021.
- [16] Pino LK, Just SC, MacCoss MJ, et al. Acquiring and analyzing data independent acquisition proteomics experiments without spectrum libraries [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2020, 19(7): 1088-1103.
- [17] Zhang X, Peng X, Han C, et al. A unified deep-learning network to accurately segment insulin granules of different animal models imaged under different electron microscopy methodologies [J]. *Protein Cell*, 2019, 10(4): 306-311.
- [18] Tokarz DA, Steinbach TJ, Lokhande A, et al. Using artificial intelligence to detect, classify, and objectively score severity of rodent cardiomyopathy [J]. *Toxicol Pathol*, 2021, 49(4): 888-896.
- [19] Yang F, Jia X, Lei P, et al. Quantification of hepatic steatosis in histologic images by deep learning method [J]. *J Xray Sci Technol*, 2019, 27(6): 1033-1045.
- [20] 付甜甜, 蒋卓韵, 丁红, 等. 计算机辅助超声影像组学预测肝纤维化进程的实验研究 [J]. *中国超声医学杂志*, 2019, 3(12): 1131-1133.
- [21] Tang A, Destrempe F, Kazemirad S, et al. Quantitative ultrasound and machine learning for assessment of steatohepatitis in a rat model [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(5): 2175-2184.
- [22] Bie C, Li Y, Zhou Y, et al. Deep learning-based classification of preclinical breast cancer tumor models using chemical exchange saturation transfer magnetic resonance imaging [J]. *NMR Biomed*, 2022, 35(2): e4626.
- [23] 李硕, 付雅晴, 郭冬梅, 等. 基于平扫 MRI 机器学习模型评估兔肝纤维化分期 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2021, 18(7): 421-425.
- [24] Xu Z, Bagci U, Mansoor A, et al. Computer-aided pulmonary image analysis in small animal models [J]. *Med Phys*, 2015, 42(7): 3896-3910.
- [25] 周明璋. 基于 X 射线相衬显微 CT 的肝脏肿瘤血管骨架化与分型统计研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2021.
- [26] Shuvo MH, Kassim YM, Bunyak F, et al. Multi-focus image fusion for confocal microscopy using U-Net regression map [J]. *Proc IAPR Int Conf Pattern Recogn*, 2021, 2020: 4317-4323.
- [27] Jiang Z, Huang Z, Qiu B, et al. Comparative study of deep learning models for optical coherence tomography angiography [J]. *Biomed Opt Express*, 2020, 11(3): 1580-1597.
- [28] Iftikhar S, Bond AR, Wagan AI, et al. Segmentation of endothelial cell boundaries of rabbit aortic images using a machine learning approach [J]. *Int J Biomed Imaging*, 2011, 2011: 270247.
- [29] Rytty SJO, Huang L, Tanska P, et al. Automated analysis of rabbit knee calcified cartilage morphology using micro-computed tomography and deep learning [J]. *J Anat*, 2021, 239(2): 251-263.
- [30] Huang L, Jin A, Wei J, et al. 3D Attention M-net for short-axis left ventricular myocardium segmentation in mice MR cardiac images [J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2021, 2021: 3353-3357.
- [31] 孙蕊. 基于深度目标检测和实例分割的川金丝猴图像识别方法研究 [D]. 北京: 中国林业科学研究院, 2020.
- [32] 朱健. 基于互相关融合和判别滤波的动物动作识别算法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2020.
- [33] Li D, Zhang K, Li Z, et al. A spatiotemporal convolutional network for multi-behavior recognition of pigs [J]. *Sensors (Basel)*, 2020, 20(8): 2381.
- [34] 罗墨轩. 基于卷积神经网络的实时动物行为识别及定量分析 [D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2020.
- [35] 韩亚宁. 基于人工智能的动物结构化行为分析与研究 [D]. 深圳: 中国科学院大学(中国科学院深圳先进技术研究院), 2021.
- [36] Pereira TD, Aldarondo DE, Willmore L, et al. Fast animal pose estimation using deep neural networks [J]. *Nat Methods*, 2019, 16(1): 117-125.
- [37] 郑秀娟. 大鼠运动行为的自动分析 [D]. 杭州: 浙江大学, 2006.
- [38] Rezaei MR, Gillespie AK, Guidera JA, et al. A comparison study of point-process filter and deep learning performance in estimating rat position using an ensemble of place cells [J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2018, 2018: 4732-4735.

- [39] Wijeyakulasuriya DA, Eisenhauer EW, Shaby BA, et al. Machine learning for modeling animal movement [J]. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0235750.
- [40] Thanos PK, Restif C, O' Rourke JR, et al. Mouse Social Interaction Test (MoST): a quantitative computer automated analysis of behavior [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2017, 124(1): 3–11.
- [41] Dolensek N, Gogolla N. Machine-learning approaches to classify and understand emotion states in mice [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2021, 46(1): 250–251.
- [42] Fougère M, van der Zouwen CI, Boutin J, et al. Optogenetic stimulation of glutamatergic neurons in the cuneiform nucleus controls locomotion in a mouse model of Parkinson's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(43): e2110934118.
- [43] Van der Zouwen CI, Boutin J, Fougère M, et al. Freely behaving mice can brake and turn during optogenetic stimulation of the mesencephalic locomotor region [J]. *Front Neural Circuits*, 2021, 15: 639900.
- [44] Liao X, Song W, Zhang X, et al. A bioinspired analogous nerve towards artificial intelligence [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 268.
- [45] Lencioni GC, De Sousa RV, De Souza Sardinha EJ, et al. Pain assessment in horses using automatic facial expression recognition through deep learning-based modeling [J]. *PLoS One*, 2021, 16(10): e0258672.
- [46] 胡旭. 基于注意力机制的金丝猴面部识别研究与实现 [D]. 西安: 西安电子科技大学, 2019.
- [47] 何育欣. 基于卷积神经网络的大熊猫检测与个体识别研究 [D]. 南充: 西华师范大学, 2020.
- [48] Taralov ZZ, Terziyski KV, Kostianev SS. Heart rate variability as a method for assessment of the autonomic nervous system and the adaptations to different physiological and pathological conditions [J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2015, 57(3–4): 173–180.
- [49] Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability [J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 117: 379–393.
- [50] Liu R, Cheng S, Tian L, et al. Deep spectral learning for label-free optical imaging oximetry with uncertainty quantification [J]. *Light Sci Appl*, 2019, 8: 102.
- [51] Zhang X, Landsness EC, Chen W, et al. Automated sleep state classification of wide-field calcium imaging data via multiplex visibility graphs and deep learning [J]. *J Neurosci Methods*, 2022, 366: 109421.
- [52] Lara-Doña A, Torres-Sanchez S, Priego-Torres B, et al. Automated mouse pupil size measurement system to assess locus coeruleus activity with a deep learning-based approach [J]. *Sensors (Basel)*, 2021, 21(21): 7106.
- [53] 巴桑旺堆, 平措占堆, 朱彦宾, 等. 线性模型与机器学习模型对牦牛体重预测的比较 [J]. *现代农业科技*, 2019, 23: 205–206, 208.
- [54] Valenza G, Faes L, Toschi N, et al. Advanced computation in cardiovascular physiology: new challenges and opportunities [J]. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 2021, 379(2212): 20200265.
- [55] Cheng J, Xu Y, Song R, et al. Prediction of arterial blood pressure waveforms from photoplethysmogram signals via fully convolutional neural networks [J]. *Comput Biol Med*, 2021, 138: 104877.
- [56] Van Steenkiste G, Van Loon G, Crevecoeur G. Transfer learning in ECG classification from human to horse using a novel parallel neural network architecture [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 186.
- [57] Zahid MU, Kiranyaz S, Ince T, et al. Robust R-peak detection in low-quality holter ECGs using 1D convolutional neural network [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2022, 69(1): 119–128.
- [58] 孙权, 邱雪婷, 李传昶, 等. 采样参数设置对小鼠心电图波形的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(2): 236–241.
- [59] Velazquez JJ, LeGraw R, Moghadam F, et al. Gene regulatory network analysis and engineering directs development and vascularization of multilineage human liver organoids [J]. *Cell Syst*, 2021, 12(1): 41–55.
- [60] 陈炜昊. 绵羊生物钟基因多态性、基于决策树模型的产羔数关联分析及其组织表达探究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2020.
- [61] 聂秀萍, 谢能付, 吴赛赛, 等. 基于机器学习方法的动物遗传与育种学科热点趋势预测 [J]. *农业展望*, 2020, 16(1): 101–105.
- [62] 王玲. 生物启发的神经计算模型 – 碰撞检测 [C]. *Proceedings of 2010 international conference on bio-inspired systems and signal processing (ICBSSP 2010)*. Institute of electrical and electronics engineers, 2010: 259–262.

[收稿日期] 2022-05-29