

机器学习在半月板骨骼芯片中药物安全的评价

马欣^{1*#}, 刘松^{1,2*#}

¹天津工业大学计算机科学与技术学院, 天津

²天津华晟未来生物医药技术有限公司, 天津

Email: #mxtjcn@126.com, #lstia0915@163.com

收稿日期: 2020年10月1日; 录用日期: 2020年10月16日; 发布日期: 2020年10月23日

摘要

半月板损伤普遍存在于年轻人群中, 常规治疗手段是半月板切除术, 这容易带来骨关节炎等副作用。组织粘合剂被视为治疗半月板损伤的新型治疗方法, 但是可能作为组织粘合剂的生物材料有很多, 影响组织粘合剂作用的参数也多种多样, 这在一定程度下降低了新型材料的研发速度。骨骼芯片技术是在体外搭建一个适合组织分化的微环境, 它能够有效地辅助药物研发。机器学习作为获取数据信息的重要手段之一, 在许多方面都体现出了研究潜力, 本文从几个重要算法出发, 研究了机器学习在组织粘合剂筛选方面的可行性。我们试图寻找一种方法, 它能够将从体外模型中获得的数据信息的背后价值挖掘出来, 这对半月板骨骼芯片中药物安全的评价是有意义的。

关键词

半月板, 骨骼芯片, 机器学习, 多元分类

Evaluation of Drug Safety in Meniscus Bone-on-a-Chip by Machine Learning

Xin Ma^{1*#}, Song Liu^{1,2*#}

¹School of Computer Science and Technology, Tiangong University, Tianjin

²Tianjin Huasheng Future Biomedical Technology Co., LTD., Tianjin

Email: #mxtjcn@126.com, #lstia0915@163.com

Received: Oct. 1st, 2020; accepted: Oct. 16th, 2020; published: Oct. 23rd, 2020

Abstract

Meniscus injury is common in young people. Meniscectomy is the conventional treatment, which is

*共同一作。

#通讯作者。

文章引用: 马欣, 刘松. 机器学习在半月板骨骼芯片中药物安全的评价[J]. 计算机科学与应用, 2020, 10(10): 1747-1752. DOI: 10.12677/csa.2020.1010185

easy to bring side effects such as osteoarthritis. Tissue adhesive is regarded as a new treatment for meniscus injury, but there are many biomaterials that may be used as tissue adhesive, and the parameters that affect the function of tissue adhesive are also varied, which reduces the development speed of new materials to a certain extent. Bone chip technology is to build a microenvironment suitable for tissue differentiation *in vitro*, which can effectively assist drug development. Machine learning, as one of the important means to obtain data information, has shown research potential in many aspects. This paper studies the feasibility of machine learning in tissue adhesive screening from several important algorithms. We are trying to find a method that can extract the value behind the data obtained from *in vitro* model, which is meaningful for the evaluation of drug safety in meniscus bone chip.

Keywords

Meniscus, Bone-on-a-Chip, Machine Learning, Multivariate Classification

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

半月板损伤是关节损伤的常见原因, 通常是由于外伤, 退行性关节炎或长期过量运动所导致, 这是一种普遍存在于年轻人群中的骨关节疾病[1]。半月板是膝关节的重要组成部分, 负责膝关节的稳定, 载荷传递和润滑[2]。半月板位于股骨和胫骨中间, 分为内侧半月板和外侧半月板, 内、外侧半月板的前端与膝横韧带相连, 呈半环形, 外周较厚, 内缘较薄, 横截面呈三角形。半月板的自我修复能力较差, 损伤后, 除部分边缘位置的损伤可以自行修复外, 其他部分均无法自行修复。组织工程的出现为实现半月板的组织修复提供了可能, 例如一些新兴的强力组织粘合剂。需要注意的是, 组织粘合剂的机械性能和毒性都是对他们是否能应用在临床修复半月板损伤的重要考量, 这也逐渐成为未来很长一段时间的研究重点[3]。

医用组织粘合剂是指能够在体内聚合, 使组织间或组织与非组织间能够快速粘合, 并能够起到一定的止血和密封作用的医用材料。半月板是软骨组织, 软组织粘合剂是医用组织粘合剂的一大类别, 按其用途又可以分为天然粘合剂, 半合成粘合剂, 合成粘合剂三种。由于化学材料往往存在弹性较差, 异物反应, 和潜在的化学毒性, 因此, 在粘合剂方面, 从天然的生物组织中提取出的生物材料显示出了更好的应用前景[4]。理想的组织粘合剂需要满足很多条件, 其中包括: 1) 安全、无毒、无菌、具有良好的生物相容性; 2) 在生理条件下能够快速地粘合组织, 粘合强度高, 粘合持久性好; 3) 不会妨碍人体组织的自身愈合, 具有一定的止血和促进组织再生功能, 并且能够抑制细菌感染; 4) 具有生物可降解性, 降解产物无毒副作用, 不致癌, 致畸, 致突变; 5) 使用方便, 原料易得, 易于储存[4] [5]。

对于一个新型组织粘合剂是否能投入临床使用往往需要进行大量的生物实验和表征分析, 由于其医学实验成本高昂, 且相对于心血管, 癌症等疾病的医疗紧迫度低, 导致了满足理想条件的组织粘合剂迟迟未能被发现。近年来, 片上器官系统被证明是研究人体新陈代谢, 预测组织中的药物毒性, 研究新型的组织工程方法等用途的有效工具之一。随着骨骼芯片技术的发展, 利用骨骼芯片技术研究组织粘合剂的安全性显示出了巨大的研究潜力[6]。基于此, 本文提出了一种理论模型用来分析预测组织粘合剂的安全性, 为医用组织粘合剂的分类筛选提供了一个可行性方案, 该方案利用骨骼芯片技术搭建一个半月板的体外微环境, 在体外培养的细胞组织中注入待分析的新型的组织粘合剂, 收集必要的实验数据, 将其

输入到训练好的机器学习模型中进行分类预测, 达到筛选的目的。

2. 方法

2.1. 体外微环境的搭建

器官芯片技术是基于微流控技术发展起来的一种芯片仿真人体器官系统, 其基本原理简单来说就是模拟生物内部环境搭建器官的体外模型, 用于药物筛选, 药物毒理实验等[7]。骨器官芯片基本原理和器官芯片类似, 主要目的是利用组织工程概念、微流控技术、生物材料科学等一些创新技术, 搭建起一个先进的装置, 通过观察和分析装置内不同细胞的相互作用, 以及对外部环境转换的变化机制, 达到预测药物治疗结果, 分析病理原因的目的[8] [9]。

半月板是一种透明的关节软骨, 软骨由软骨组织和其周围的软骨膜组成, 软骨细胞, 纤维和基质构成了软骨组织。软骨细胞在软骨组织中的存在部位不同, 其形态也不同, 越向深层, 软骨细胞越大, 同源细胞群规模越大。软骨中的基质是维持细胞和组织内稳态的关键, 纤维由具有较强的韧性和抗拉力的 II 型胶原蛋白组成。软骨膜是一种结缔组织, 它本质上是一层由许多蛋白质连接在一起构成的薄膜, 容纳着高度集中的血管, 负责在软骨之间输送营养, 支持和保护着软骨发育。软骨细胞是由骨髓间充质干细胞(BMSC: Bone mesenchymal stem cells)发育而来, BMSC 是一类起源于中胚层的成体干细胞, 具有自我更新及多向分化潜能[10]。相比于软骨细胞来源不足的限制, BMSC 是体外培养软骨组织种子细胞更好的选择[11]。通过比较不同来源的 BMSC 在软骨分化的能力, 研究人员发现, 来源于滑膜组织的间充质干细胞在软骨分化方面更有优势[12] [13]。

简单的 2D 单层培养模型无法模拟半月板这一复杂的弹性组织, 为了改善这一现象, 研究人员致力于开发功能性的三维骨组织模型, 然而, 要形成天然的骨微环境, 只是简单的将细胞与合成支架混合是远远不够的[14]。我们的研究通过复制模型使用聚二甲基硅氧烷制造了这一装置, 该装置基于同步生长透析原理, 包含两个腔体, 顶部是介质存储腔, 用于常规介质变化, 底部是细胞培养腔, 用于软骨组织生长, 两个腔体中间设有一层透析膜, 通过透析可以使低分子量的营养素和代谢废物不断交换, 有助于稳定生理环境, 达到长期培养的目的, 随着时间的积累, 大蛋白在底部的细胞培养腔中不断聚集, 软骨组织就在这种长期培养的情况下完成发育。我们的研究试图通过滑膜间充质干细胞(SMSCs: Synovial mesenchymal stem cells)和软骨细胞的共培养搭建三维骨组织模型, 软骨细胞可以通过细胞间的相互作用诱导 SMSCs 向软骨细胞分化[15]。

2.2. 机器学习多元分类算法

在这里, 我们试图用机器学习方法来实现医用组织粘合剂安全评价的预测问题, 机器学习实际上是使计算机通过训练, 获得学习的能力, 将无序的数据信息转换成有用的信息输出, 从而发现数据背后的真实含义[16]。在我们的研究中, 借用三维体外模型培养软骨组织, 在其中注入待筛选的医用组织粘合剂, 收集粘合剂的各项表征信息, 例如降解速率, 粘合强度峰值等属性信息, 将这些数据输入到训练好的模型中, 系统可以自动将其按安全级别归类。

下面, 我们将列举三种可用于多元分类的机器学习算法的核心算法和优缺点给我们的研究提供思路:

2.2.1. K-近邻算法

存在一个训练样本集, 并且样本集中每个数据都存在标签, 即样本集中每条数据都对应一个所属分类的标签。算法流程图如图 1 所示, 可以简单分为三步, i) 将没有标签的新数据与训练集中每一个样本的特征进行比较, 采用欧式距离公式计算距离; ii) 算法提取距离最小的 k 个点; iii) 排序, 输出 k 个最相似数据中出现次数最多的分类作为新数据的分类。

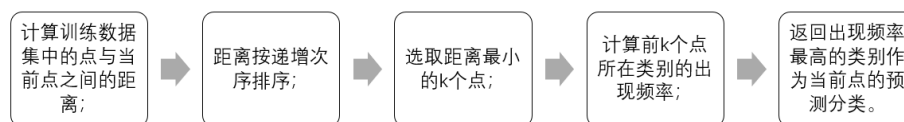


Figure 1. Flow chart of k-nearest neighbor algorithm
图 1. K-近邻算法流程图

可以使用已知标签的数据检验模型的好坏, 常用的是错误率评估法, 即出现错误结果的总数除以执行测试的总数。K-近邻算法计算精度高, 敏感度小, 是解决多元分类最简单最有效的算法, 然而, K-近邻算法同时也存在时间复杂度和空间复杂度高的缺点[17]。以我们的研究来说, 组织粘合剂的安全性和多种特性有关, 在属性值较多的情况下, 训练数据集所占用的存储空间也会很大。此外, 由于需要对每条数据计算距离值, 这可能需要很长的计算时间。

2.2.2. 朴素贝叶斯算法

贝叶斯决策理论的核心思想是选择具有最高频率的决策, 该算法基于这个策略, 使用了条件概率的方法来表示这个频率的估测值, 条件概率一般表示为 $P(A|B)$, 即事件 A 在事件 B 发生的条件下发生的概率。如图 2 所示, 朴素贝叶斯算法解决多元分类问题, 一般通过求待估测样本属于每一个类别的条件概率, 从得到的结果之中选取最大值, 查看这个最大概率值下的类别标签作为待估测样本的分类。

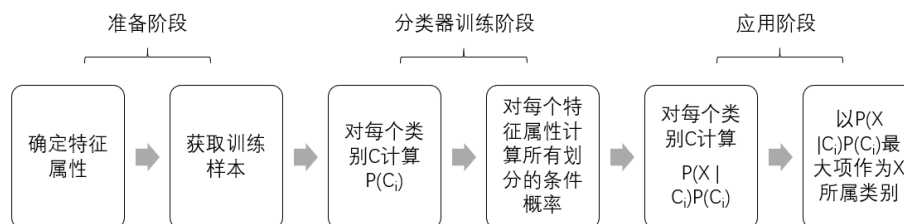


Figure 2. The flow chart of naive Bayes algorithm
图 2. 朴素贝叶斯算法流程图

朴素贝叶斯算法需要根据实际情况测试模型的好坏并完善模型, 例如, 出现多个概率值相乘的情况时, 如果其中某个事件并未发生, 它对应的概率值为 0, 此时相乘变得没有意义, 可以通过设定初始值的方法来完善模型[17]。在我们的研究里, 朴素贝叶斯算法在训练样本集较少的情况下仍然是有效的, 这就极大地降低了对数据量的要求, 但是, 朴素贝叶斯假定各事件之间相互独立, 而实际情况可能很难达到。事实上, 实际应用朴素贝叶斯算法时可能需要花大量的时间根据实际情况进行算法优化。

2.2.3. AdaBoost 元算法

将不同的分类器组合起来, 这种方法被称为元算法或者集成方法。AdaBoost 基于 boosting 方法。boosting 方法的原理是选择单个机器学习算法, 先给原数据集的数据赋予初始权重, 一般情况下, 初始值相同; 然后训练一个分类器, 按照分类结果的好坏给原数据重新赋权重值, 用带有新权重的数据再训练一个分类器, 循环这个过程直到一个设定的状态。AdaBoost 元算法为每个分类器都分配了一个权重值 α , 这些 α 值是基于每个弱分类器的错误率 ϵ 进行计算的。计算出 α 值之后, 可以对由数据的权重值组成的权重向量 D 进行更新, 使正确分类的样本的权重降低而错分样本的权重升高。得到新的权重值后, 进入下一轮迭代, 直到训练错误率为 0 或者完成给定的迭代次数为止, 得到强分类器的流程图如图 3 所示。

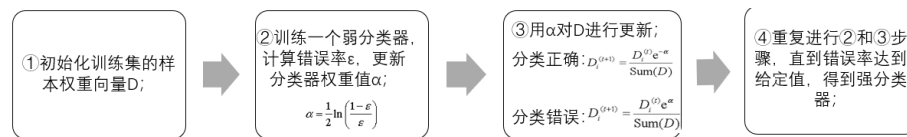


Figure 3. Flow chart of AdaBoost meta algorithm

图 3. AdaBoost 元算法流程图

AdaBoost 元算法容易实现, 无需参数调整, 且可以应用在大部分分类器上。集成方法在集合了算法的优点的同时, 也集合了算法的缺点, 如在单个算法处理问题时不显著的过拟合问题。这种情况下, 可以选择差别较大的分类器的组合。AdaBoost 元算法非常强大, 他可以快速处理较复杂的数据集[17]。

3. 结论

骨骼芯片是在体外搭建一个模拟人体内部环境的微型装置, 它符合个性化医疗的要求, 并且微流控技术和组织工程概念等的发展也为骨骼芯片提供了重要的技术支持。本文提供了一种基于骨骼芯片和机器学习技术的组织粘合剂安全评价的预测方法并进行了可行性的分析, 它能够降低组织粘合剂医学实验的成本, 有效地对新型待评估的组织粘合剂进行初步筛选, 提高新材料的研发速度, 具有很高的社会价值和商业价值。

致 谢

对目前在领域钻研过的研究人员致谢, 对论文完成过程中所有帮助过我的老师和朋友们致谢。

参考文献

- [1] Li, Q., Qu, F., Han, B., *et al.* (2017) Micromechanical Anisotropy and Heterogeneity of the Meniscus Extracellular Matrix. *Acta Biomaterialia*, **54**, 356-366. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.02.043>
- [2] Makris, E.A., Hadidi, P. and Athanasiou, K.A. (2011) The Knee Meniscus: Structure-Function, Pathophysiology, Current Repair Techniques, and Prospects for Regeneration. *Biomaterials*, **32**, 7411-7431. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.06.037>
- [3] Bochynska, A.I., Hannink, G., Grijpma, D.W., *et al.* (2016) Tissue Adhesives for Meniscus Tear Repair: An Overview of Current Advances and Prospects for Future Clinical Solutions. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, **27**, 1-18.
- [4] 崔国廉, 但年华, 但卫华, 等. 基于生物质的医用粘合剂及应用现状与发展前景[J]. 皮革科学与工程, 2015, 25(5): 33-40.
- [5] 罗洁, 王凤山. 医用软组织粘合剂的研究进展及临床应用现状[J]. 药物生物技术, 2014, 21(3): 274-278.
- [6] Sheyn, D., Cohn-Yakubovich, D., Ben-David, S., *et al.* (2019) Bone-Chip System to Monitor Osteogenic Differentiation Using Optical Imaging. *Microfluidics & Nanofluidics*, **23**, 99. <https://doi.org/10.1007/s10404-019-2261-7>
- [7] 秦建华. 器官芯片, 微流控, 生物传感, 疾病模型, 药物评价[J]. 中国科学院院刊, 2017(12): 1281-1289.
- [8] Arrigoni, C., Gilardi, M., Bersini, S., *et al.* (2017) Bioprinting and Organ-on-Chip Applications towards Personalized Medicine for Bone Diseases. *Stem Cell Reviews & Reports*, **13**, 407-417. <https://doi.org/10.1007/s12015-017-9741-5>
- [9] Shafiee, A. and Huttmacher, D.W. (2018) Modelomics to Investigate Cancer Bone Metastasis. *Current Molecular Biology Reports*, **4**, 88-100. <https://doi.org/10.1007/s40610-018-0094-x>
- [10] 古彦铮, 蔡燕, 倪莉, 等. 人骨髓间充质干细胞诱导成软骨细胞过程中免疫原性改变的实验研究[J]. 山东大学学报(医学版), 2010(11): 24-28.
- [11] 周广东, 苗春雷, 王晓云, 等. 软骨细胞与骨髓基质细胞共培养体外软骨形成的实验研究[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(20): 1716-1720.
- [12] Yoshimura, H., Muneta, T., Nimura, A., *et al.* (2007) Comparison of Rat Mesenchymal Stem Cells Derived from Bone Marrow, Synovium, Periosteum, Adipose Tissue, and Muscle. *Cell and Tissue Research*, **327**, 449-462. <https://doi.org/10.1007/s00441-006-0308-z>

- [13] Ahmed, T.A.E. and Hincke, M.T. (2014) Mesenchymal Stem Cell-Based Tissue Engineering Strategies for Repair of Articular Cartilage. *Histology and Histopathology*, **29**, 669-689.
- [14] Hao, S., Cheng, G., Wan, Y., *et al.* (2017) A Bone-on-a-Chip Microdevice for Long-Term Spontaneous 3D Bone Tissue Formation and Cancer Bone Metastasis. 2017 19th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems, Kaohsiung, 19-22 April 2017, 2203-2206. <https://doi.org/10.1109/TRANSDUCERS.2017.7994514>
- [15] 宁晓婷. 滑膜间充质干细胞与软骨细胞三维条件下混合培养成软骨细胞的研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2015.
- [16] 王珏, 石纯一. 机器学习研究[J]. 广西师范大学学报(自然科学版), 2003, 21(2): 1-15.
- [17] Harrington, P. (2012) Machine Learning in Action.