



基于GHz电化学阻抗谱的后向传播（BP）神经网络识别细胞溶液浓度方法研究*

张安¹⁾ 陶阿龙¹⁾ 冉启航¹⁾ 刘夏移¹⁾ 王志龙¹⁾ 孙博¹⁾ 姚佳烽²⁾ 赵桐^{1)**}

(¹⁾ 西安理工大学机械与精密仪器工程学院, 西安 710048; (²⁾ 南京航空航天大学机电学院, 南京 210016)

摘要 目的 GHz电化学阻抗谱（GHz electrochemical impedance spectroscopy, GHz-EIS）虽然可以实现对细胞溶液的快速、无标记检测，但在复杂样本的GHz电阻抗数据解析方面仍然面临诸多挑战，限制了该技术在细胞研究中的有效应用。为此，本研究提出了一种融合GHz电化学阻抗谱与深度学习算法的方法，旨在提升对细胞溶液浓度的精准识别与量化能力，从而为GHz电化学阻抗谱数据的解析提供一种高效且准确的全新解决方案。方法 首先通过GHz-EIS细胞溶液介电特性提取方法，从实验得到的细胞溶液电化学阻抗谱（EIS）中获取不同浓度细胞溶液的介电特性数据，构建包含浓度标签的数据集，随后设计具有Relu、Lrelu等特定激活函数的后向传播（BP）神经网络模型，通过数据训练实现对细胞溶液介电特性的智能提取与分析，从而实现细胞溶液体积分数的精准识别。结果 通过与传统的离心法结果对照，可以观察到细胞悬浊液的浓度识别值与离心法所得结果十分接近，细胞悬浊液浓度识别值的相对误差均小于5%。对于高浓度的样本，误差相对更小，表明本文提出的细胞悬浊液浓度自动识别方法可以准确快速地计算未知样本细胞悬浊液的浓度。结论 结合GHz-EIS和BP神经网络算法可以实现对未知样本细胞悬浊液的浓度细胞浓度的准确高效识别，为构建便捷的在线细胞分析平台奠定了基础，展示出重要的应用前景。

关键词 GHz电化学阻抗谱, 后向传播神经网络, 介电特性, 细胞浓度

中图分类号 R318, TP183, Q25

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0438

CSTR: 32369.14.pibb.20240438

随着细胞学研究的不断深入，在血液检测、病理分析、器官培养、肿瘤细胞分析等生物医学领域，对细胞样品浓度的快速定量检测需求日益增加^[1]。通过监测细胞浓度的变化，可以精准量化细胞的活性、增殖、凋亡等生命进程，为生物医学领域深入研究提供重要参考^[2]。传统的细胞样品浓度检测方法包括光学显微镜观察^[3]和流式细胞术^[4]、染色法、ATP荧光检测法等^[5]，但这些方法存在仪器试剂成本高、操作复杂、效率低等问题。因此，探寻性能优良、操作简便、成本低廉的新型细胞浓度检测方法，将有助于满足细胞研究和相关医学应用领域对快速、高通量细胞浓度检测的迫切需求。近年来有利用光的折射率原理设计的传感器，实现了对细胞浓度的高精度测量，但检测的细胞浓度范围有限，并且灵敏度较低^[6]。

电化学阻抗谱（electrochemical impedance spectroscopy, EIS）方法凭借其响应迅速、测试简便的特点，显示出在生物分析领域巨大的应用潜力^[7]。Wang等^[8]建立了一种准分子印迹聚合物修

饰电极的EIS传感器，实现了对HeLa细胞的定量检测，检出限可达50 000个/L。刘圣龙等^[1]发现，多元线性回归算法具有较高的细胞悬浮液浓度识别能力。Mansor等^[9]通过测试不同浓度红血球悬浊液的EIS，建立了红细胞数目与电化学参数拟合值的线性关系。近年来，GHz电化学阻抗谱（GHz-EIS）技术也引起了研究人员的广泛关注。GHz-EIS使用GHz频率范围内的交流电磁场，能够提供比传统EIS更丰富的信息。它不仅可测量细胞膜电阻和电容，还能够探测到细胞核和细胞内质体等细胞内微观结构的电特性信息^[10]。高灵敏度和微观分辨率等优势使GHz-EIS在单细胞分析、肿瘤检测、细胞株鉴定等领域表现出巨大潜力^[11]。尽管GHz-EIS方法显示出电化学阻抗测量结果稳定、不易受外界环境干扰、可重复性高的优势，但对复杂

* 国家自然科学基金（62101438, 62301419）资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 029-82312212, E-mail: tongzhao@xaut.edu.cn

收稿日期: 2024-10-18, 接受日期: 2025-02-25

细胞样本的定量识别和分析仍面临诸多挑战。面对 GHz-EIS 较快的测量速度, 传统的浓度检测方法分析识别流程效率低下, 无法满足对大批样本的高通量分析要求。因此, 建立一种能够实现快速精确识别的新型 EIS 细胞分析方法, 对推动这一技术的实际应用意义重大。

近年来, 人工神经网络凭借其强大的模式识别能力, 在生物医学分析领域展示出巨大应用前景^[12]。神经网络不依赖于特定模型, 能够自主提取样本特征, 建立复杂映射关系, 实现对隐含模式的挖掘。在细胞分类、识别等方面, 神经网络方法已获得广泛研究。Hosseini 等^[13] 建立卷积神经网络实现白细胞图像分类, 总体准确率达 96.7%。Feng 等^[14] 基于神经网络算法, 实现了高达 91.5% 的 4 个癌细胞类型的分类准确率。通过进行活力测定, 提供了证据证明电阻抗流式细胞术 (impedance flow cytometry, IFC) 测试本身不会对细胞特性产生重大影响, 这表明神经网络方法能够高效提取复杂细胞样品的特征信息。

本文提出了一种综合 GHz-EIS 与后向传播 (backpropagation, BP) 神经网络算法的新型细胞溶液浓度识别方法, 能够直接利用阻抗数据, 快速准确地识别细胞浓度, 以解决传统细胞浓度检测方

法操作复杂、效率低的不足, 也为进一步的介电谱分析等研究提供算法和数据支持。该方法能够充分利用 BP 神经网络的局部连接、权值分担和自学习等特点, 有效提取 GHz-EIS 响应的特征信息, 并通过神经网络的高效智能建模, 实现对不同类型细胞样品浓度的准确定量监测。这一新方法不仅可以推进细胞学相关研究, 而且有望开发出便捷的在线细胞分析技术, 具有重要的理论与应用价值。

1 细胞溶液浓度识别方法

1.1 方法概述

基于 BP 神经网络的细胞溶液浓度识别方法具体如图 1 所示, 主要分为两部分。第一部分是溶液介电特性的数据集构建。由实验阻抗及 GHz-EIS 谱细胞溶液介电特性提取方法^[7] 可以获取细胞溶液的介电特性, 然后将得到的介电特性数据和对应的细胞溶液浓度划分为训练输入数据和目标标签, 构建 BP 神经网络模型训练所需数据集。第二部分是 BP 神经网络结构设计, 设计初始的 BP 神经网络模型结构, 根据数据集特征选择合适的激活函数与损失函数。将已经构建的数据集分为训练集和测试集, 使用数据集对 BP 神经网络模型进行训练和测试, 经过训练和测试后获取最佳模型参数。

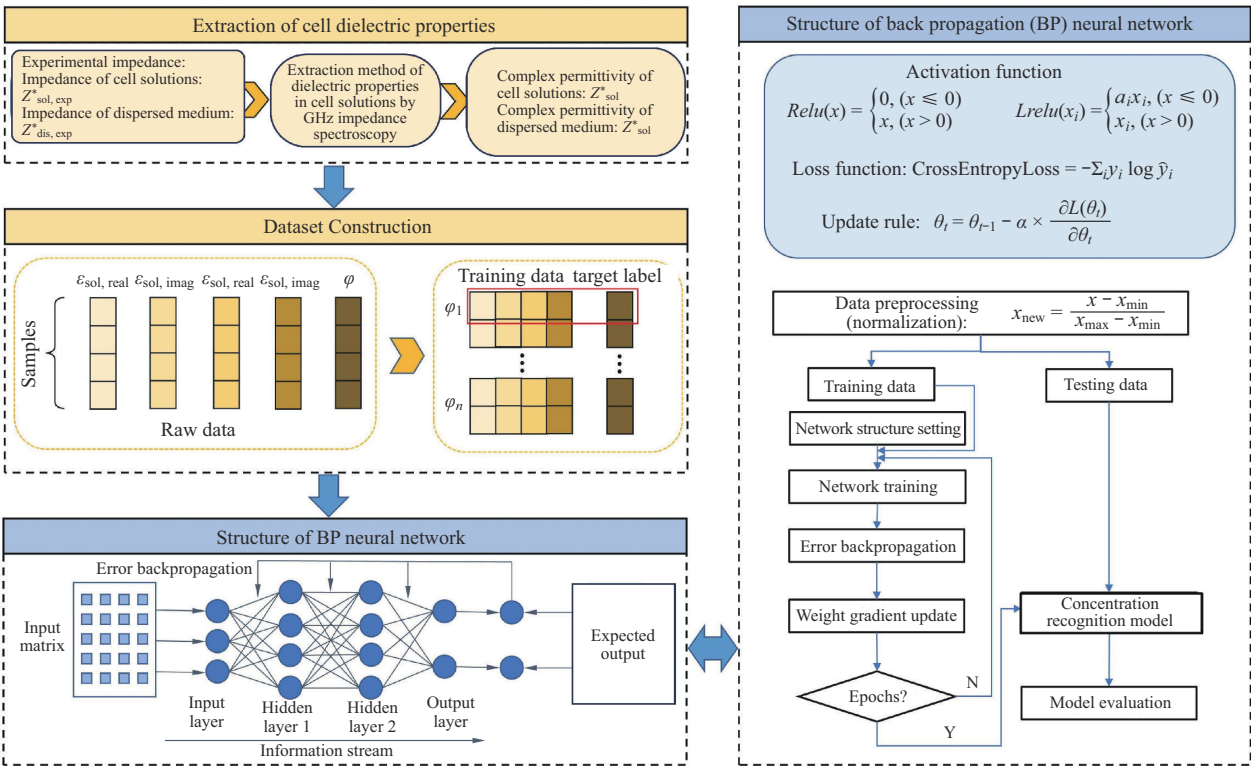


Fig. 1 Flowchart of cell solution concentration recognition method

1.2 细胞溶液介电特性数据集的构建

BP神经网络模型的输入特征数据包括细胞溶液悬浊液复介电常数 ϵ_{sol}^* （实部和虚部）和细胞溶液分散介质溶液复介电常数 ϵ_{dis}^* （实部和虚部），而目标标签数据则是细胞溶液的浓度 φ 。其中 ϵ_{sol}^* 和 ϵ_{dis}^* 由GHz-EIS细胞溶液介电特性提取方法^[7]获得。细胞溶液浓度 φ 的在实验样品配制过程中测得。

由于原始数据可能在数量级、量纲等方面存在差异，这并不利于从数据集中获取有效信息来做出识别，因此数据预处理变得十分重要。为了缩短计算时间对数据集进行向量化处理，图1展示了本文数据集的处理过程，红框包围的数据代表一组构建好的训练数据和目标标签。

在使用梯度下降法寻找最优值时，考虑到每个特征之间存在量纲及数量级的差异，为了加快收敛速度，需要对样本数据进行归一化处理。采用Min-Max归一化方法，这种方法是对原始数据的线性变换，使结果映射到0~1之间，转化函数为：

$$x_{\text{new}} = \frac{x - x_{\min}}{x_{\max} - x_{\min}} \quad (1)$$

式中， x 是原始样本数据， x_{new} 是标准化处理后的样本数据， $x_{\max}$ 是原始样本数据的最大值， $x_{\min}$ 是原始样本数据的最小值。

1.3 BP神经网络结构设计

建立包含两个隐藏层的BP神经网络模型来进行细胞溶液浓度的识别，为了获得未知样本细胞溶液的浓度值，使用监督学习的方式来进行模型训练，图1展示了浓度识别模型的基本结构。首先，将训练样本数据输入到浓度识别的模型中进行计算，考虑到识别模型可能是线性的，解决非线性问题的效果很差，因此有必要引入激活函数以增强模型的表达能力。一般常用的激活函数有Tanh、Relu、Lrelu、sigmoid等，为了解决梯度消失的问题，选用Relu激活函数进行激活计算，定义如下：

$$\text{Relu} = \begin{cases} 0, (x \leq 0) \\ x, (x > 0) \end{cases} \quad (2)$$

虽然Relu激活函数可以解决梯度消失的问题，但是当输入向量包含负值时梯度消失的问题仍然存在^[15]，因此在第一个隐藏层中选择Relu激活函数，在另外一个的隐藏层中使用Lrelu激活函数，Lrelu激活函数定义如式(3)所示。同时采取了dropout策略来避免过拟合现象的出现。此外，还采纳了

L2正则化技术来避免过拟合现象，L2正则化也称为权重衰减（weight decay），是一种广泛应用于模型训练中的正则化手段，旨在调控模型复杂性并抑制过拟合现象。

$$\text{Lrelu} = \begin{cases} a_i x_i, (x \leq 0) \\ x_i, (x > 0) \end{cases} \quad (3)$$

式中， x_i 是前一层计算的结果， i 表示层数， a_i 为超参数。

在训练期间的目标是使识别值与真实值之间的误差最小，为了提高模型的准确率，因此必须使用合适的损失函数来计算平均误差。由于本研究涉及的细胞浓度识别任务为多分类问题，损失函数选用交叉熵损失函数（cross entropy loss function, CELF），该损失函数结合了Softmax和NLLLoss两个函数，避免了梯度消散的问题让梯度下降的更有效率。CELF的定义如下：

$$\text{CELF} = -\sum_i y_i \log(\hat{y}_i) \quad (4)$$

式中， y_i 为实际标签的概率分布， $\hat{y}_i$ 为模型输出的概率分布。

为了使损失最小化，常用的方法是利用基于梯度下降的方向传播算法，在神经网络训练过程中，采用了Adam优化算法进行优化计算。Adam优化算法的更新规则如下：

$$\theta_i = \theta_{i-1} - \alpha \times \frac{\partial L(\theta_i)}{\partial \theta_i} \quad (5)$$

式中， θ_i 表示每个梯度下降后的更新值， α 表示学习率。

2 试 验

2.1 试验装置

GHz-EIS测量的实验装置如图2所示，包括阻抗分析仪（Keysight E4991B）及其测试头、计算机（PC）和同轴传感器。同轴传感器由黄铜制成，长度（ l ）=18.3 mm，有两个接口，SMA插头（SMAP）和反极性SMA插孔（RPSMAJ）。SMAP接口通过螺纹直接与阻抗分析仪的测试头相连接，以防止使用导线连接后导线电感对抗阻测量产生影响。RPSMAJ被用作电极。同轴传感器测量高度（ h_{sol} ）=2.5 mm。RPSMAJ界面内径（ d_i ）=0.9 mm，外柱径（ d_o ）=4.6 mm。同轴传感器的特性阻抗（ Z_0 ）=50 Ω 。用计算机控制阻抗分析仪并对实验数据进行处理。

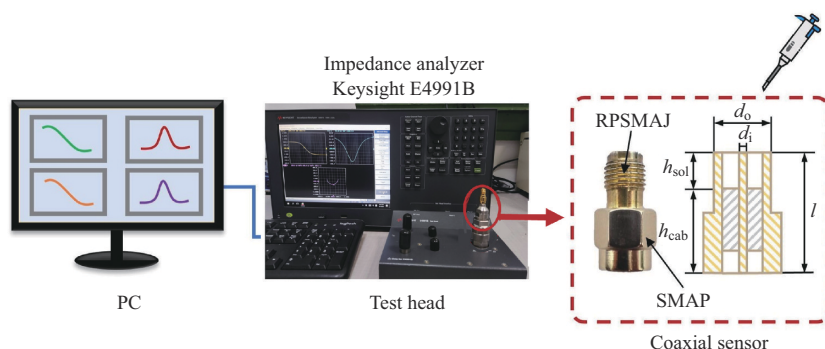


Fig. 2 Experimental setup for GHz-EIS measurement system

2.2 试验样品制备与试验条件

实验样品制备如图3所示, 不同浓度细胞溶液的制备依据如式(6)所示。以配制体积浓度(φ)=20%的酵母菌溶液为例进行说明。首先, 将1 ml (0.8 g) 干酵母溶解于1 ml 纯水中即可得到100%浓度(2 ml)的细胞溶液, 但实际无法制备100%浓度的溶液, 所以应该先将1 ml (0.8 g) 的干酵母溶解于足量纯水中, 再定容至10 ml 即可得到 φ =

20%的酵母菌溶液。采用相同的方法, 可以分别配制 φ =10%、15%、20%、25%、30%、35%的酵母菌细胞溶液, 不同浓度细胞溶液所需干酵母的体积如表1所示。

$$\varphi = \frac{V_1}{V_2} \times 100\% \quad (6)$$

式中, V_1 为100%细胞溶液的体积, V_2 为所需浓度细胞溶液的总体积。

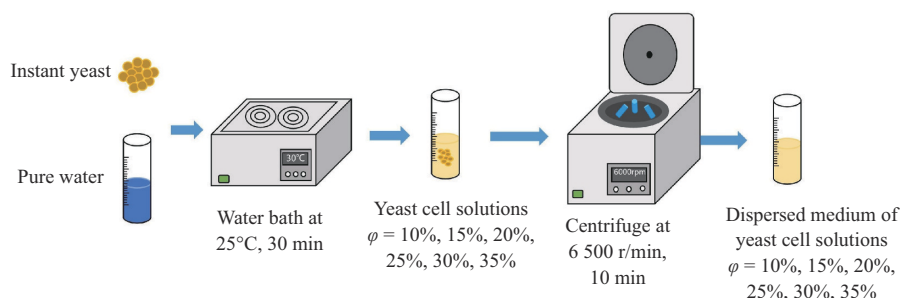


Fig. 3 Experimental sample preparation

然后, 将配制好的酵母菌细胞溶液恒温25°C保温30 min得到表1中不同体积浓度的酵母菌细胞悬浊液。

为确定酵母菌细胞悬浊液的浓度与本文提出的方法做对比, 使用离心法进行浓度检测。取体积为 $V_{sol, i}$ 酵母菌细胞悬浊液并使用离心机(TG16-W15)在6 500 r/min下进行离心10 min。离心完成后, 测量溶液沉淀物的体积为 $V_{sed, i}$, 则酵母菌细胞悬浊液的浓度 φ_i 的计算公式如式(7)所示。

$$\varphi_i = \frac{V_{sed, i}}{V_{sol, i}} \times 100\% \quad (7)$$

式中, $V_{sol, i}$ 为第*i*份溶液的总体积, $V_{sed, i}$ 为第*i*份溶液沉淀物的体积。

将每个体积浓度的酵母细胞悬浊液分成两等

份, 使用移液枪滴入不同的试管中。第一份酵母菌细胞悬浊液用于悬浊液的阻抗测量。另外一份酵母菌细胞悬浊液使用离心机(TG16-W15)在6 500 r/min下进行离心^[15-16]。离心10 min后, 将酵母菌细胞悬浊液的分散介质溶液滴入新试管中, 从而获得体积浓度 φ =10%、15%、20%、25%、30%、35%的分散介质溶液, 用于分散介质溶液的阻抗测量。

此外, 制备了浓度为0.01 mol/L的NaCl溶液作为校准溶液, 用来校准同轴传感器的影响^[7]。

以上制备的溶液都保存在清洁试管中, 并存放在恒温(25±0.2)°C的水浴锅中准备测试。此外, 使用空调系统和数字温度计, 将环境温度保持在(25±1)°C。

Table 1 The mass and volume of dry yeast required for cell solutions of different concentrations

Volume fraction/%	Mass of dry instant yeast/g	Volume of dry instant yeast/ml	Total volume of solution/ml
10	0.4	0.50	10
15	0.6	0.75	10
20	0.8	1.00	10
25	1.0	1.25	10
30	1.2	1.50	10
35	1.4	1.75	10

2.3 试验方法

通过阻抗分析仪给同轴传感器提供了电流 (i) = 0.1 mA 的交流电流激励信号。在扫描频率 f 为 1 MHz~2 GHz 的范围内扫描了 201 个以对数尺度分布的频率点, 用阻抗分析仪测量复阻抗 Z^* 、电阻 Z' 、电抗 Z'' 。将 $\varphi=10\%$ 、15%、20%、25%、30%、35% 的酵母菌细胞悬浊液摇匀后分别滴入同轴传感器, 测量实验阻抗 $Z_{\text{sol, exp}}^*$ 。然后将 $\varphi=10\%$ 、15%、20%、25%、30%、35% 的酵母菌细胞分散介质溶液分别滴入同轴传感器, 测量实验阻抗 $Z_{\text{dis, exp}}^*$ 。

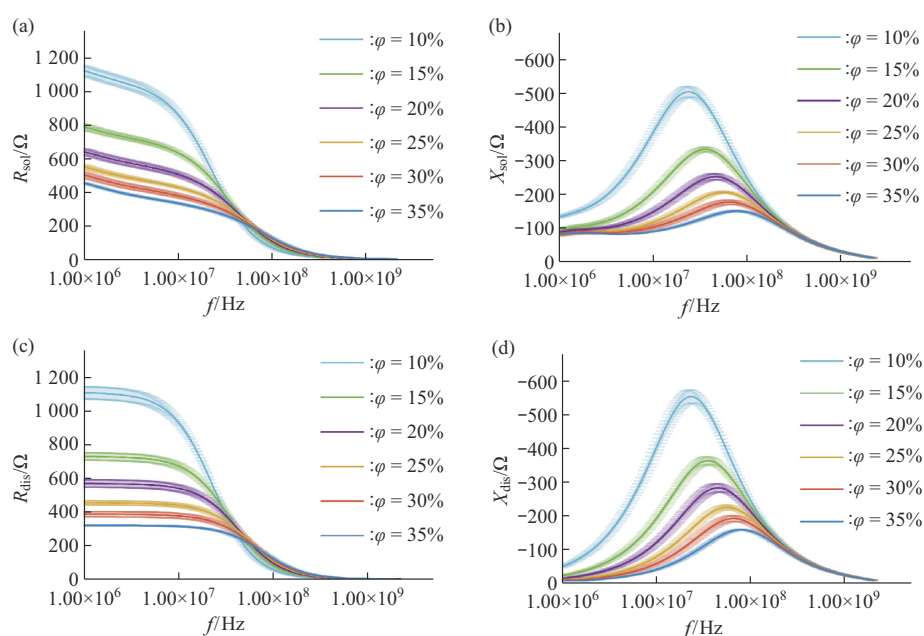
3 结果与讨论

3.1 酵母菌细胞溶液阻抗及介电常数实验结果

图 4 分别展示了不同体积浓度 (φ) 的酵母菌细胞溶液及其分散介质的电阻 R 及电抗 X 随频率 f 变化的关系。随着频率 f 的增加, 电阻 R 逐渐减小,

电抗 X 逐渐减小, 达到极值后又逐渐变大, 极值点对应的频率称为特征频率 f_0 。随着 φ 的增加, 特征频率 f_0 也随之增加。在频率 f 小于特征频率 f_0 的前提下电阻 R 及电抗 X 随着 φ 的增加而减小, 在特征频率 f_0 之后, 随着频率的增加, 不同体积浓度溶液之间的电阻 R 及电抗 X 的差异变得很小。

从图 4 中还可以看出, 随着溶液浓度的增加, 细胞溶液的电阻和电抗的绝对值都逐渐降低。这是因为当细胞溶液中的离子浓度上升时, 溶液中自由移动的离子数量增加。这些自由离子能够携带电荷, 从而提升溶液的电导率。由于电阻率是电导率的倒数, 电导率的提高导致电阻率相应减少。为了更进一步说明, 用 GHz-EIS 细胞溶液介电特性提取方法^[7] 计算了不同体积浓度酵母菌细胞悬浊液的复介电常数 $\varepsilon_{\text{sol}}^*$ 和分散介质的复介电常数 $\varepsilon_{\text{dis}}^*$ 。该方法把包含 NaCl 溶液的电极看成两段传输线, 利用已知介电常数和电导率的 NaCl 溶液结合平面波理

**Fig. 4** Experimental impedance data for different volume fractions of yeast cell solutions

(a) Resistance of yeast cell solutions (R_{sol}); (b) reactance of yeast cell solutions (X_{sol}); (c) resistance of dispersed medium (R_{dis}); (d) reactance of dispersed medium (X_{dis}).

论来计算同轴传感器的传播常数。接着, 测量实际溶液的电阻抗, 利用同轴传感器的传播常数和传输线理论计算溶液的实际阻抗并再次应用平面波理论从实际阻抗中提取溶液的介电常数。其中复介电常数 ε_i^* 均用介电常数 ε_i 和电导率 σ_i 表示:

$$\varepsilon_i^* = \varepsilon_i - j \frac{\sigma_i}{\varepsilon_0 \omega} \quad (8)$$

式中, ε_0 为真空介电常数, ω 为角频率, 下标 i 代表“sol”或“dis”, “sol”代表酵母菌细胞悬浊液, “dis”代表分散介质溶液。

实验得到不同体积浓度酵母菌细胞悬浊液的介电常数 ε_{sol} 和电导率 σ_{sol} (图 5a, b)。不同体积浓度酵母菌细胞悬浊液的介电常数曲线差异明显。在频率范围 10~100 MHz, 酵母菌细胞悬浊液的介电常数 ε_{sol} 随着频率的增加而急剧下降。同时, 溶液的相对介电常数随浓度减小而减小。然而, 在

100 MHz 以上情况则相反。随着激励频率的增加, 电磁波逐渐能够穿透细胞膜, 细胞内部结构如细胞核、细胞质等也对电磁波产生响应。当浓度较高时, 细胞间距离变小, 细胞内部偶极子之间的相互作用增强, 降低了整体的极化效应, 因此相对介电常数下降。溶液的电导率随着浓度的增加而增大, 这在低频时尤为明显。电导率 σ_{sol} 在 1~2 GHz 范围内急剧上升, 这是由于高频下水的弛豫现象所致。图 5c, d 为分散介质的介电常数 ε_{dis} 和电导率 σ_{dis} 。不同体积浓度的酵母菌细胞悬浊液的分散介质的介电常数趋于一致, 但是在 1~10 MHz 的频率范围内仍存在差异。这其中的原因主要是离心时不能将细胞与分散介质完全分离, 从不同体积浓度的酵母菌细胞悬浊液的分散介质的电导率 σ_{dis} 存在的差异也能说明。

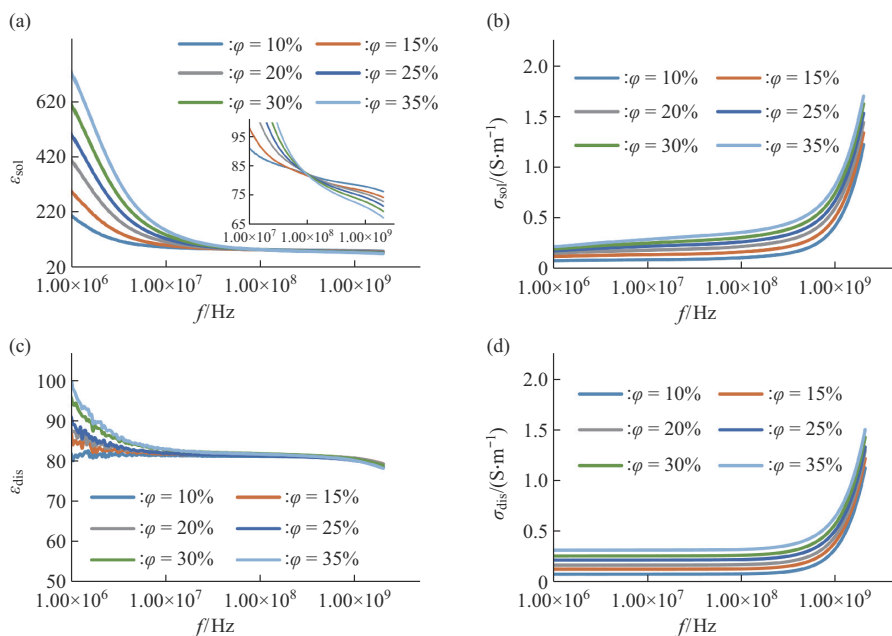


Fig. 5 Dielectric properties of yeast cell solutions of different volume fractions

(a) Permittivity of yeast cell solutions (ε_{sol}); (b) conductivity of yeast cell solutions (σ_{sol}); (c) permittivity of dispersed medium (ε_{dis}); (d) conductivity of dispersed medium (σ_{dis}).

3.2 BP神经网络模型对测试样本的识别结果

为满足神经网络训练时有足够的数据量, 在原有结果的基础上利用生成对抗网络 (generative adversarial network, GAN) 对实验数据进行数据扩充。由于训练数据是一维数据, 因此在构建 GAN 时选用基于全连接层的 GAN。在 GAN 的训练

中, Adam 优化器因其自适应学习率特性而受欢迎, 能在梯度变化较大时保持稳定优化。推荐参数为: 学习率 (α)=0.000 2 和动量因子 ((β_1, β_2))=(0.5, 0.999), 这些设置已证明有助于 GAN 训练的稳定性^[17]。此外, 二元交叉熵损失函数 (BCELoss) 也被广泛应用在 GAN 的训练中。

图6展示了从2 000组生成数据中随机选取10组，其平均绝对百分比误差（mean absolute percentage error, $MAPE$ ）计算结果的分布情况， $MAPE$ 的计算公式如式（9）所示。观察可知，这10组随机选择的样本的 $MAPE$ 大致维持在5%以内。此结果表明，由GAN生成的数据具有较高的

可靠性和有效性。

$$MAPE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{y_i - \hat{y}_i}{y_i} \right| \times 100\% \quad (9)$$

式中， n 为数据总量， y_i 为真实数据值， $\hat{y}_i$ 为生成数据值。

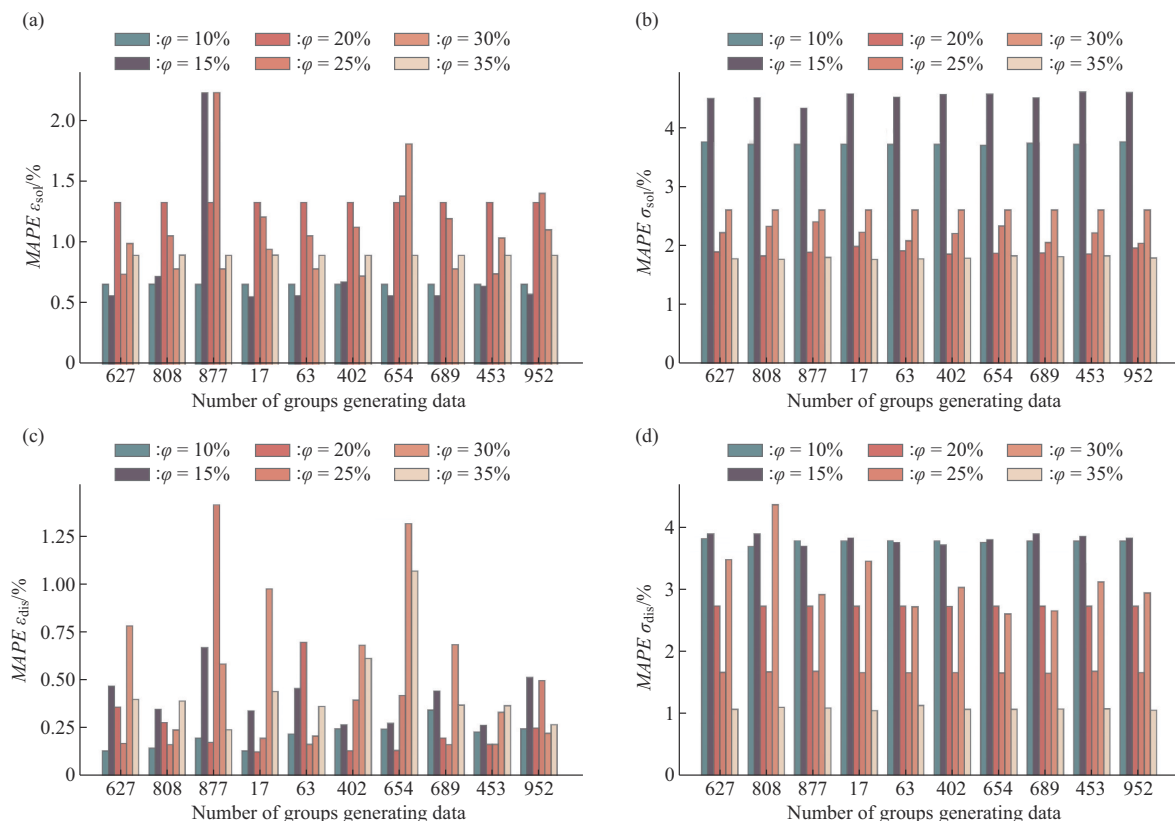


Fig. 6 $MAPE$ calculation results of generated data and real data

$MAPE$ of yeast cell solutions permittivity ε_{sol} (a), yeast cell solutions conductivity σ_{sol} (b), dispersed medium permittivity ε_{dis} (c) and dispersed medium conductivity σ_{dis} (d).

在BP神经网络结构开发完成后得到最佳模型参数。将测试样本数据输入浓度识别模型中，BP神经网络浓度识别模型对测试样本的识别结果如表2所示，同时使用上文提到的离心法作为结果对照。为了评价该模型识别精度，引入相对误差 $\Delta\varphi_1$ 对识别结果进行评价，相对误差 $\Delta\varphi_1$ 计算公式如式（10）所示。为了更加直观地展示将识别结果可视化（图7），从图中可以观察到细胞悬浊液的浓度识别值与实际值十分接近，细胞悬浊液浓度识别值的相对误差均小于5%。对于高浓度的样本，误差相对更小，以上结果充分表明本文提出的细胞悬浊液浓度自动识别方法，可以准确快速地计算未知样

Table 2 Recognition results of cell suspension concentrations at different concentrations and their errors

Sample	Real concentration (centrifugation)/%	BP recognition/%	$\Delta\varphi_1$ /%
1	10	10.20	2.00
2	15	14.60	2.65
3	20	20.25	1.24
4	25	24.78	0.90
5	30	30.20	0.66
6	35	34.80	0.57

本细胞悬浊液的浓度。此外，2号样本的相对误差比其他样本都高，可能原因如下：a. 测试样本的实

验操作中, 某些步骤 (如取样或搅拌) 可能存在轻微偏差, 导致实验结果与真实值之间的误差增大;
b. 针对2号样本, 模型的预测能力可能稍显不足, 这可能是由于该样本的特征数据未能很好地覆盖在训练数据分布中, 导致预测误差偏大。

$$\Delta\varphi_1 = \frac{|\varphi_{\text{pred}} - \varphi_{\text{real}}|}{\varphi_{\text{real}}} \times 100\% \quad (10)$$

式中, $\Delta\varphi_1$ 为相对误差, φ_{pred} 为浓度识别值, φ_{real} 为浓度实际值。

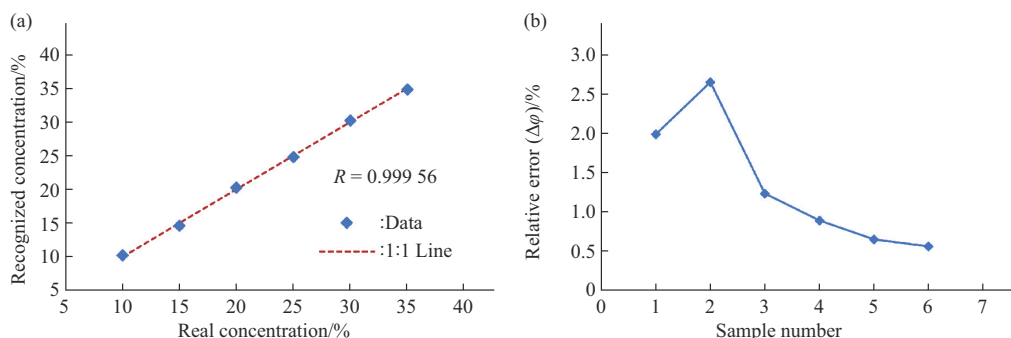


Fig. 7 Visualization results of cell suspension concentrations at different concentrations and their errors

(a) Real concentrations by recognized concentrations; (b) relative error between real concentrations and recognized concentrations.

3.3 支持向量机 (SVM) 算法、K 最近邻域 (KNN) 算法与本文方法识别结果的比较

为了评估本文提出的算法在识别细胞溶液浓度时的有效性及优势, 将不同识别算法对细胞溶液浓度的识别结果进行对比, 对比算法选取了典型的识别算法支持向量机 (support vector machine, SVM) 算法与 K 最近邻域 (K-nearest neighbor, KNN) 算法。SVM 算法和 KNN 算法都是监督式机器学习算法, 常用于分类和回归问题。SVM 通过构建一个超平面将不同类别的数据分开, 并最大化超平面与数据点之间的间隔, 以提高模型的泛化能力。而 KNN 是通过计算新样本与训练集中样本的距离, 选择距离最近的 K 个样本点, 利用它们的标签来预测新样本点的类别或数值。实验时训练数据选取 2.2 中构建的数据集进行训练, 测试样本选取了 10 种细胞溶液进行识别 (制备与实验时间不同), 3 种算法的识别结果如图 8a 所示, 可以直观地看出 BP 神经网络算法对细胞溶液浓度的识别值更加接近红色折线代表的真实值。

为了评价 3 种模型的识别精度, 引入平均相对误差 (mean relative error, MRE) 和确定系数 R^2 对识别结果进行评价。MRE 和确定系数 R^2 的具体计算公式如式下:

$$MRE = \frac{\sum_{i=1}^n \left(\frac{|\varphi_{\text{pred},i} - \varphi_{\text{real},i}|}{\varphi_{\text{real},i}} \right)}{n} \times 100\% \quad (11)$$

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (\varphi_{\text{pred},i} - \varphi_{\text{real},i})^2}{\sum_{i=1}^n (\varphi_{\text{real},i} - \bar{\varphi}_{\text{real}})^2} \quad (12)$$

式中, MRE 为平均相对误差, R^2 为确定系数, R^2 值在 0~1 之间, R^2 值越大识别效果越好, $\varphi_{\text{pred},i}$ 为第 i 个样本浓度识别值, $\varphi_{\text{real},i}$ 为第 i 个样本浓度实际值, n 为样本总数。评价指标的计算结果如图 8b 所示。通过对比可以看出, $R_{\text{BP}}^2 > R_{\text{KNN}}^2 > R_{\text{SVM}}^2$, $MRE_{\text{BP}} < MRE_{\text{KNN}} < MRE_{\text{SVM}}$ 。这说明本文提出的基于 BP 神经网络的细胞溶液浓度自动识别方法, 能够显著提高浓度识别的准确性。相比于传统算法, BP 神经网络模型能够更好地捕捉影响细胞溶液浓度的关键特征, 从而获得更加精确的识别结果。该方法为细胞培养实验中浓度测量提供了一种高效、自动化的解决方案。

基于以上研究结果和分析, 本文提出的 GHz-EIS 与 BP 神经网络算法相结合的细胞溶液浓度智能识别新方法, 不仅克服了传统电化学方法的分辨率和重现性不足等问题, 而且避免了机器学习算法对特征提取的高度依赖。该新方法将先进的 GHz-EIS 技术与强大的神经网络模式识别能力有机结合, 充分发挥了二者的优势, 实现了对细胞浓度的快速、高效、准确定量分析。该研究为 EIS 技术与智能算法相结合提供了新思路, 拓展了生物传感器的发展空间, 展现出重要的理论与应用价值。

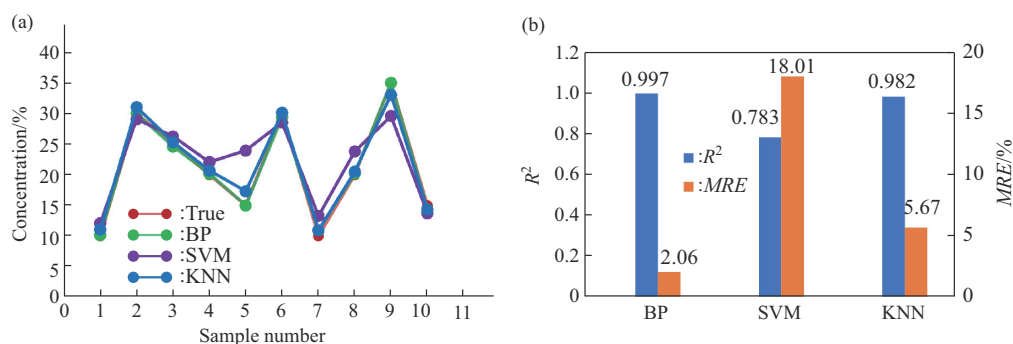


Fig. 8 Comparison of recognition performance among three models

(a) Comparison of three model identification with real data; (b) comparison of evaluation indicators for the identification results of the three models.

4 结 论

本研究提出并验证了一种新的基于GHz-EIS和BP神经网络的细胞浓度智能识别方法。该方法充分利用BP神经网络的局部连接、权值分担和自学习等特点,有效提取GHz-EIS响应的特征信息,并通过神经网络的高效建模,实现对不同细胞样品浓度的准确定量识别。主要研究结果和结论如下:

a. 通过结合GHz-EIS和BP神经网络,本研究实现了对不同浓度细胞溶液的GHz-EIS数据的特征提取,构建了细胞电阻抗特性与浓度之间的非线性映射关系。

b. 该方法能够准确识别不同细胞样品的浓度,识别误差小于5%,表明其具有较高的准确性和可靠性。

c. 与典型识别算法相比,该方法更能捕捉影响细胞浓度的关键特征,从而获得更加精确的结果,为进一步的介电谱分析等研究提供算法和数据支持。

参 考 文 献

- [1] 刘圣龙,杨璐,朱程君,等.基于生物阻抗谱的细胞悬浮液浓度识别方法研究.物理学报,2022,71(7):375-383
- [2] Liu S L, Yang L, Zhu C J, *et al.* Acta Phys Sin, 2022, 71(7): 375-383
- [3] 徐恺杰,叶霞,丁力,等.基于生物阻抗谱的生物细胞活性免标记检测方法.生物化学与生物物理进展,2023,50(11):2766-2774
- [4] Xu K J, Ye X, Ding L, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2023, 50(11): 2766-2774
- [5] Alcaide Martín M J, Altamira Queral L, Sahuquillo Frías L, *et al.* Automated cell count in body fluids: a review. Adv Lab Med, 2021, 2(2): 149-177
- [6] Young N A, Flaherty D K, Airey D C, *et al.* Use of flow cytometry for high-throughput cell population estimates in brain tissue. Front Neuroanat, 2012, 6: 27
- [7] Sivandzade F, Bhalerao A, Cucullo L. Analysis of the mitochondrial membrane potential using the cationic JC-1 dye as a sensitive fluorescent probe. Bio Protoc, 2019, 9(1): e3128
- [8] Guo T, Liu F, Liang X, *et al.* Highly sensitive detection of urinary protein variations using tilted fiber grating sensors with plasmonic nanocoatings. Biosens Bioelectron, 2016, 78: 221-228
- [9] Zhang A, Kawashima D, Obara H, *et al.* Extraction method of cell's complex permittivity in cell solutions from measured impedance by GHz electrical impedance spectroscopy. IEEE Sens J, 2020: 1
- [10] Wu Y, Wang Q, Yang H, *et al.* An enzyme free potentiometric detection of reducing sugars based on a poly(3-hydroxyphenylboronic acid-co-phenol) molecularly imprinted polymer modified electrode. Am J Biomed Sci, 2016, 8(1): 82-96
- [11] Mansor M, Takeuchi M, Nakajima M, *et al.* Electrical impedance spectroscopy for detection of cells in suspensions using microfluidic device with integrated microneedles. Appl Sci, 2017, 7(2): 170
- [12] Zhang A, Kawashima D, Obara H, *et al.* Boundary reflection derivation method for intracellular structure change based on GHz electrical impedance spectroscopy. IEEE Trans Microwave Theory Techn, 2021, 69(11): 4678-4688
- [13] Hwang J C M. Label-free noninvasive cell characterization: a methodology using broadband impedance spectroscopy. IEEE Microwave, 2021, 22(5): 78-87
- [14] Patel J L, Goyal R K. Applications of artificial neural networks in medical science. Curr Clin Pharmacol, 2007, 2(3): 217-226
- [15] Hosseini M, Bani-Hani D, Lam S S. Leukocytes image classification using optimized convolutional neural networks. Expert Syst Appl, 2022, 205: 117672
- [16] Feng Y, Cheng Z, Chai H, *et al.* Neural network-enhanced real-time impedance flow cytometry for single-cell intrinsic characterization. Lab Chip, 2022, 22(2): 240-249
- [17] Stewart G. The structure and function of the yeast cell wall, plasma membrane and periplasm//Stewart G G. Brewing and Distilling Yeasts. Cham: Springer International Publishing, 2017: 55-75
- [18] Liu X, Cui Y, Zhao T, *et al.* Quantitative detection of living yeast fraction from mixed living and dead cell solution by micro electrical impedance spectroscopy. IEEE Access, 2019, 7: 33970-33977
- [19] 谭宏卫,周林勇,王国栋,等.生成式对抗网络的不稳定性分析及其处理技术.中国科学:信息科学,2021,51(4):602-617
- [20] Tan H W, Zhou L Y, Wang G D, *et al.* Sci Sin Informationis, 2021, 51(4): 602-617

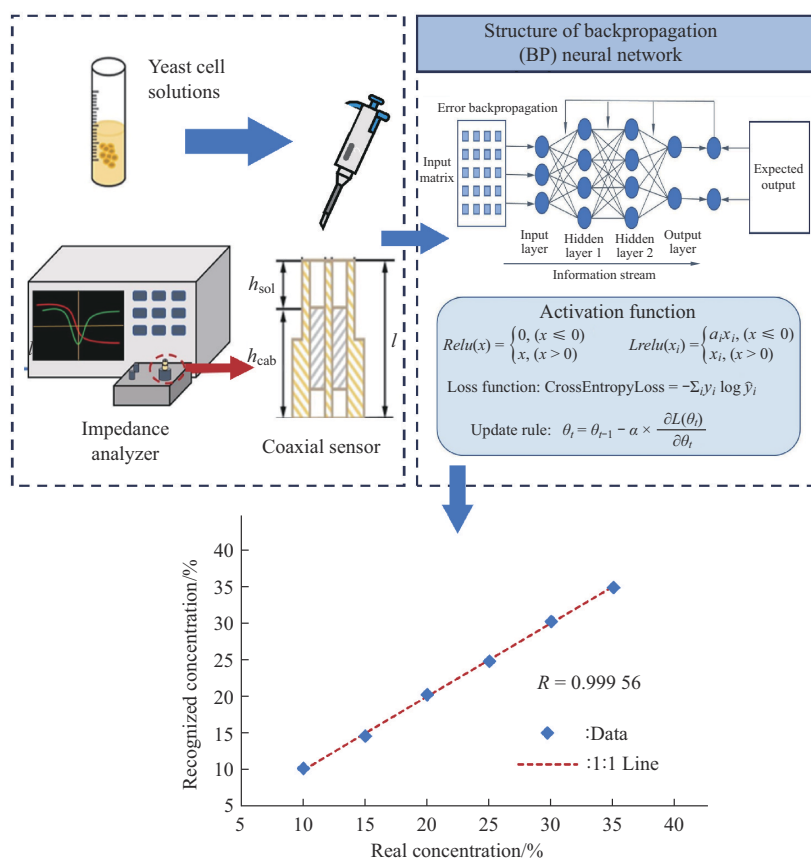
Research on BP Neural Network Method for Identifying Cell Suspension Concentration Based on GHz Electrochemical Impedance Spectroscopy*

ZHANG An¹⁾, TAO A-Long¹⁾, RAN Qi-Hang¹⁾, LIU Xia-Yi¹⁾, WANG Zhi-Long¹⁾, SUN Bo¹⁾,
YAO Jia-Feng²⁾, ZHAO Tong^{1)**}

¹⁾Faculty of Mechanical and Precision Instrument Engineering, Xi'an University of Technology, Xi'an 710048, China;

²⁾College of Mechanical & Electrical Engineering, Nanjing University of Aeronautics & Astronautics, Nanjing 210016, China)

Graphical abstract



Abstract Objective The rapid advancement of bioanalytical technologies has heightened the demand for high-throughput, label-free, and real-time cellular analysis. Electrochemical impedance spectroscopy (EIS) operating in the GHz frequency range (GHz-EIS) has emerged as a promising tool for characterizing cell suspensions due to its

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (62101438, 62301419).

** Corresponding author.

Tel: 86-29-82312212, E-mail: tongzhao@xaut.edu.cn

Received: October 18, 2024 Accepted: February 25, 2025

ability to rapidly and non-invasively capture the dielectric properties of cells and their microenvironment. Although GHz-EIS enables rapid and label-free detection of cell suspensions, significant challenges remain in interpreting GHz impedance data for complex samples, limiting the broader application of this technique in cellular research. To address these challenges, this study presents a novel method that integrates GHz-EIS with deep learning algorithms, aiming to improve the precision of cell suspension concentration identification and quantification. This method provides a more efficient and accurate solution for the analysis of GHz impedance data. **Methods** The proposed method comprises two key components: dielectric property dataset construction and backpropagation (BP) neural network modeling. Yeast cell suspensions at varying concentrations were prepared and separately introduced into a coaxial sensor for impedance measurement. The dielectric properties of these suspensions were extracted using a GHz-EIS dielectric property extraction method applied to the measured impedance data. A dielectric properties dataset incorporating concentration labels was subsequently established and divided into training and testing subsets. A BP neural network model employing specific activation functions (ReLU and Leaky ReLU) was then designed. The model was trained and tested using the constructed dataset, and optimal model parameters were obtained through this process. This BP neural network enables automated extraction and analytical processing of dielectric properties, facilitating precise recognition of cell suspension concentrations through data-driven training. **Results** Through comparative analysis with conventional centrifugal methods, the recognized concentration values of cell suspensions showed high consistency, with relative errors consistently below 5%. Notably, high-concentration samples exhibited even smaller deviations, further validating the precision and reliability of the proposed methodology. To benchmark the recognition performance against different algorithms, two typical approaches—support vector machines (SVM) and K-nearest neighbor (KNN)—were selected for comparison. The proposed method demonstrated superior performance in quantifying cell concentrations. Specifically, the BP neural network achieved a mean absolute percentage error (MAPE) of 2.06% and an R^2 value of 0.997 across the entire concentration range, demonstrating both high predictive accuracy and excellent model fit. **Conclusion** This study demonstrates that the proposed method enables accurate and rapid determination of unknown sample concentrations. By combining GHz-EIS with BP neural network algorithms, efficient identification of cell concentrations is achieved, laying the foundation for the development of a convenient online cell analysis platform and showing significant application prospects. Compared to typical recognition approaches, the proposed method exhibits superior capabilities in recognizing cell suspension concentrations. Furthermore, this methodology not only accelerates research in cell biology and precision medicine but also paves the way for future EIS biosensors capable of intelligent, adaptive analysis in dynamic biological research.

Key words GHz electrochemical impedance spectroscopy, BP neural network, dielectric properties, cell solution concentration

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0438

CSTR: 32369.14.pibb.20240438