

基于改进电阻抗技术的酵母菌细胞活性检测

王震宇¹, 丁力¹, 叶霞¹, 姚佳烽²

(1. 江苏理工学院 机械学院, 江苏 常州 213001; 2. 南京航空航天大学 机电学院, 江苏 南京 210016)

摘要: **目的** 为了使用神经网络快速预测并探究酵母菌细胞活性与电阻抗之间的关系。**方法** 选用电阻抗技术对不同浓度活性酵母菌细胞进行测试, 获得死亡细胞的阻抗值。基于灰狼算法优化的 BP 神经网络的预测模型, 探究酵母菌活性与电阻抗在不同频率下的关系。**结果** 酵母菌活性与电阻抗存在复杂的非线性关系, 在一定频率下随着酵母菌细胞浓度的增加, 酵母菌细胞悬浮液的电阻抗也随之增加。发现活性细胞在相对频率下的电阻抗要高于死亡细胞。基于灰狼算法优化的 BP 神经网络预测模型误差明显小于 BP 神经网络, 且拟合值更加接近真实值。**结论** 该文所提方法能有效解决电阻抗与酵母菌活性的非线性关系, 能够为电阻抗技术在细胞检测领域的应用提供参考。

关键词: 酵母菌; 细胞检测; 电化学阻抗谱; BP 神经网络; 灰狼优化算法

中图分类号: Q503

Yeast cell activity detection based on improved electrical impedance technology

WANG Zhenyu¹, DING Li¹, YE Xia¹, YAO Jiafeng²

(1. College of Mechanical Engineering, Jiangsu University of Technology, Changzhou, Jiangsu 213001, China;

2. College of Mechanical and Electrical Engineering, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing, Jiangsu 210016, China)

Abstract: **[Objective]** To rapidly predict and explore the relationship between yeast cell activity and impedance using neural networks. **[Methods]** The impedance values of dead yeast cells were obtained by testing yeast cells with different concentrations using impedance technology. A prediction model based on BP neural networks optimized by grey wolf algorithm was employed to explore the relationship between yeast cell activity and impedance at different frequencies. **[Results]** There existed a complex non-linear relationship between yeast cell activity and impedance, where the impedance of yeast cell suspension increased with the increase of yeast cell concentration at certain frequencies. It was observed that the impedance of active cells was higher than that of dead cells at relative frequencies. The error of the BP neural network prediction model optimized by the grey wolf algorithm was significantly smaller than that of the BP neural network, and the fitted values were closer to the actual values. **[Conclusions]** The methods proposed in this study effectively address the non-linear relationship between impedance and yeast cell activity, providing valuable insights for the application of impedance technology in the field of cell detection.

Keywords: yeast; cell detection; electrochemical impedance spectroscopy; BP neural network; grey wolf optimization algorithm

在当前医疗领域, 疾病的预防和防复发已成为医疗工作者关注的重点, 为了有效地应对这一难题, 细胞检测^[1]作为一项前瞻性的技术, 将在未来的医疗诊断以及康复治疗方面将拥有举足轻重的地位。在细胞检测领域, 酵母菌因其生命周

期短、容易培养、基因组信息丰富等特性备受关注, 为深入研究细胞内多种生物过程提供了理想的模型, 尽管酵母菌具有上述优势, 但在实际应用中仍面临着缺乏有效检测手段的问题。为解决这一难题, 目前在临床上广泛采用的细胞检测方

法，如光学显微镜法^[2]可利用光学显微镜观察细胞形态、结构和数量，优点是分辨率高，但只适用于透明样本，且不能提供分子层面信息；流式细胞术^[3]可用于检测和分析大量单个细胞，可以测量多个参数，缺点是无法观察细胞的形态和结构；荧光显微镜法^[4]可使用荧光染料标记特定分子或结构，可以观察分子分布和活动，但需要荧光显微镜，且染料可能影响细胞活性。电阻抗检测^[5-6]可以有效克服前述方法的不足。电化学阻抗谱（electrochemical impedance spectroscopy, EIS）是根据细胞在培养基中代谢活动的不同，通过电阻抗测量法鉴定细胞活性的技术。目前在医学中已有了较为广泛的应用，如细菌检测^[7]、阻抗血流图^[8]、人体阻抗成像^[9-10]、人体成分测量^[11]等。但由于实验测量时细胞的存活时间较短，并且要在恒定温度的情况下让其充分活化，只能提供当前时刻的数据，难以预测未来细胞活性情况。针对此问题，有仪器改进^[12]、自动化技术^[13]等方法，但成本高昂，技术复杂。因此，本文采用数值模拟来探究酵母菌细胞活性与电阻抗之间的非线性关系。

BP（back propagation）神经网络^[14]是一种在工程应用广泛且具有优质泛化能力的前馈型神经网络，具有强大的非线性映射能力、自学习能力、泛化能力和容错能力。虽然 BP 神经网络模型具有诸多优点，但存在收敛速度慢、容易陷入局部最优、结构选择不一等缺陷，很大程度上影响了预测的准确性。通过算法来优化 BP 神经网络是弥补缺陷的有效方法，目前优化神经网络的算法有很多，如粒子群算法^[15]、鲸鱼算法^[16]、最小二乘法^[17]等。而这些算法都可能陷入局部最优解，相

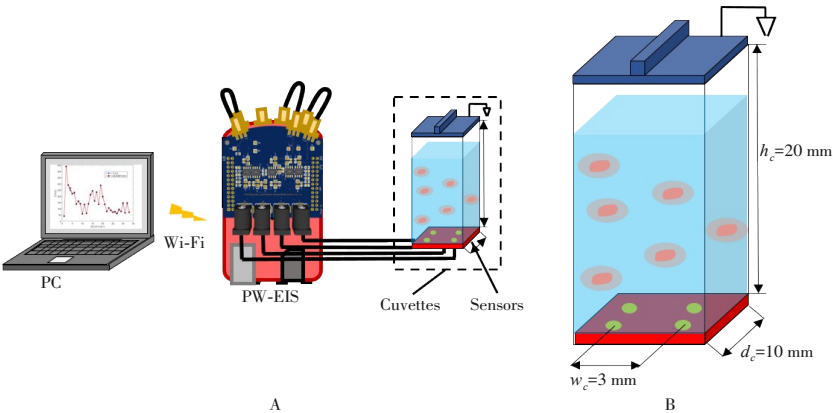
较之下灰狼算法^[18-20]（grey wolf optimizer, GWO）有较强的全局搜索能力，无需梯度信息，能够较好的防止陷入局部最优解。

本文拟运用电阻抗技术对不同浓度下的细胞悬浮液进行大量检测，使用 GWO-BP 神经网络对实验所得数据进行分析，得出酵母菌随浓度变化的活性趋势，从而对酵母菌的活性进行预测，并基于实验数据对 GWO-BP 神经网络与传统 BP 神经网络进行综合比较，以客观评估其在检测精度方面的表现，为酵母菌活性的研究提供参考。

1 试样制备及试验方法

1.1 试样制备

为了测量酵母菌的电阻抗，本文使用了由酵母菌干细胞制成的不同浓度的悬浮液作为实验对象并搭建了实验平台，如图 1（A）所示。实验平台包括计算机、便携式无线电阻抗谱检测设备（PW-EIS）、四电极传感器和带有屏蔽装置的自制比色皿各一套。图 1（B）描绘了自制比色皿的结构。比色皿的底部含有一块电路板，上面安装着两对镀金电极作为测量传感器，这些电极成对分布，相互之间的间距为 $w_c=3\text{ mm}$ ，每个电极的感测面积为 $A=1.8\text{ mm}^2$ 。并在电极上面添加一个带有屏蔽装置的比色皿，其长度 $d_c=10\text{ mm}$ ，高度 $h_c=20\text{ mm}$ ，单次测量可容纳的细胞悬浮液体积 $V=2\text{ mL}$ 。在实验过程中，采用四电极法来降低数据采集过程中的接触阻抗，并在实验前使用无水乙醇清洁电极表面以去除轻微氧化层。传感器上的四个镀金电极通过屏蔽线连接到 PW-EIS，在 PW-EIS 捕获探头发出的信号后，将测量数据传到 PC 机进行处理。



A：实验设备原理图；B：比色皿结构图。

图 1 生物阻抗谱检测仪器

1.2 试验过程

制备不同浓度的酵母菌活性细胞悬浮液以获取其在交流频率范围内的电阻抗,如图 2 所示。制备悬浮液具体步骤如下:①将酵母菌细胞放入试管其中并加入适量的水。②把其中一个试管置于数显温水浴锅(型号:HH-4J)中经过 20 min 的 $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$ 水浴。③利用离心机分离水和酵母菌细胞。④混合酵母菌细胞和水,分别获得 5%、10%、15% 和 20% 浓度的悬浮液。⑤使用移液器精确提取所需比例的水和酵母菌细胞,分别加入比色皿中,用以测量电阻抗。此外,为比较活性胚胎干细胞与已完全灭活的胚胎干细胞在不同交流频率下的电学特性,再制备同步骤④相同体积浓度的死亡酵母菌悬浮液并测量悬浮的电阻抗值。

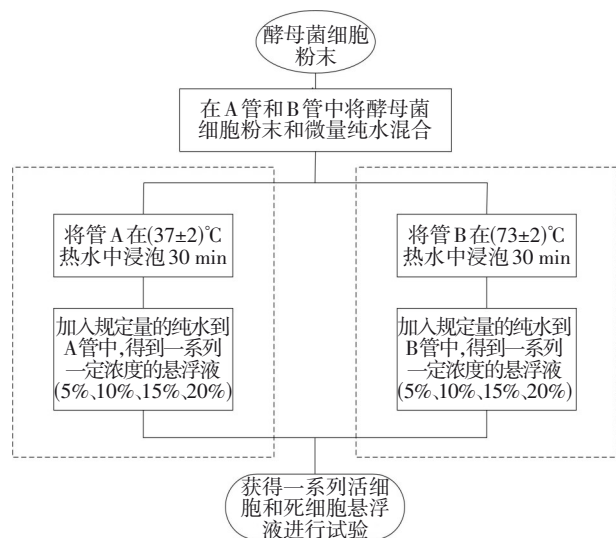


图 2 悬浮液制备流程图

2 方法

2.1 灰狼优化算法

灰狼算法是一种群智能优化算法,灵感来自灰狼群体的协同捕食行为。算法将整个灰狼群体根据适应度值分为四个等级:最优灰狼 α 、次优灰狼 β 、第三优灰狼 δ 和其他狼 ω 。在捕食过程中, ω 狼紧随会紧随 α 、 β 、 δ 灰狼来接近猎物,个体逐渐缩小与猎物之间的距离,不断地接近猎物。最终,灰狼的位置会根据公式进行更新,灰狼个体与猎物的距离为:

$$D = |C \cdot X_p(t) - X(t)| \quad (1)$$

式中, t 表示迭代次数, $X_p(t)$ 是猎物的位置,

$X(t)$ 表示第 t 代时灰狼的位置, D 表示猎物与灰狼之间的距离, $C = 2r_1$ 。灰狼位置更新为:

$$X(t+1) = X_p(t)A \cdot D \quad (2)$$

$$A = 2ar_2 - a \quad (3)$$

$$a = 2 - 2\left(\frac{t}{\max}\right) \quad (4)$$

式中, a 是收敛因子, $\max$ 是最大迭代次数, r_1 和 r_2 均是 $[0, 1]$ 的随机数。当 $|A| > 1$ 时,灰狼群体将搜索范围扩大,进行全局搜索; $|A| < 1$ 时,灰狼群体将包围圈缩小,进行局部搜索。

$$\begin{cases} D_\alpha = |C_1 \cdot X_\alpha(t) - X(t)| \\ D_\beta = |C_2 \cdot X_\beta(t) - X(t)| \\ D_\delta = |C_3 \cdot X_\delta(t) - X(t)| \end{cases} \quad (5)$$

$$\begin{cases} X_1 = X_\alpha - A_1 \cdot D_\alpha \\ X_2 = X_\beta - A_2 \cdot D_\beta \\ X_3 = X_\delta - A_2 \cdot D_\delta \end{cases} \quad (6)$$

$$X_p(t+1) = (X_1 X_2 X_3) / 3 \quad (7)$$

式 (5) 和式 (6) 定义了狼群内 ω 与 α 、 β 、 δ 的距离关系。式 (7) 根据 α 、 β 、 δ 的位置计算 ω 狼的最终位置。

2.2 模型设计

为了提高 BP 神经网络的性能,设计需要仔细考虑多个关键因素,包括激活函数的选择、输入层和输出层节点的定义、隐含层节点的确定以及优化函数的选取。以下是对这些因素的详细考虑。

2.2.1 激活函数 由于研究的是多分类问题,即酵母菌活性的多个影响因素,选择适当的激活函数是关键。因此,选择 Softmax 作为激活函数,以适应多分类问题的需求。

2.2.2 输入层 实验旨在研究酵母菌电阻抗与细胞活性的关联,因此输入数据为阻抗幅值。为了全面表示不同激励频率下的阻抗幅值,笔者选择了 20 个输入节点。

2.2.3 输出层 根据实验需求,输出层只需要一个节点即可,用于表示酵母菌的细胞活性, N 的取值为 5、10、15、20,分别表示酵母菌细胞的浓度。

2.2.4 隐含层 通过交叉验证方法选择最佳的神经网络模型性准确评估模型的泛化能力和稳定性,并使用托盘精度评估指标对模型进行了测试。根据实验结果,笔者发现在当前的数据集和实验环境条件下,选取 20 个隐含层节点可以最大程度地提升模型的准确性和泛化能力。

2.2.5 优化函数 为了进一步提升性能,笔者选

择了灰狼算法作为优化函数。灰狼算法在解决 BP 神经网络的收敛速度、参数优化、自适应性、全局搜索等问题方面表现出色，有效提高了网络的性能和速度。

2.3 模型建立

本研究的实验采用了 200 组酵母菌阻抗训练数据，并将它们随机分成样本集和测试样本集。每 5 个样本中，笔者随机选择一个样本作为预测集样本，其他四个样本构成校正样本集。这样的设计可以有效评估酵母菌活性预测模型的准确性。在实验中，使用了检测系统前端采集的生物电阻抗作为模型的输入，通过测量和分析生物电阻抗，获取与酵母菌活性相关的信息，并使用细胞浓度作为预期输出，细胞浓度能有效反映酵母菌的生物活性。酵母菌活性预测模型的建模原理示意图如图 3 所示。

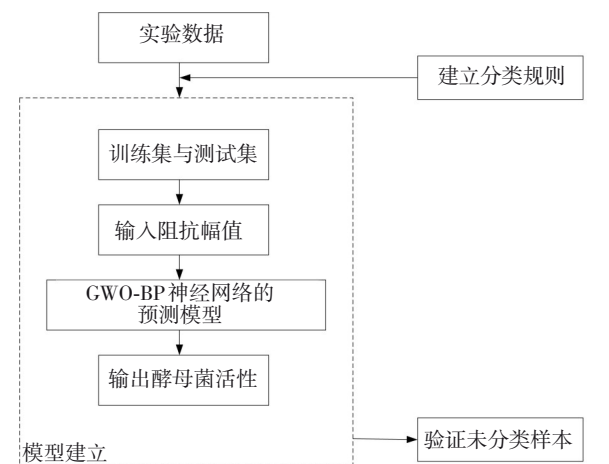


图 3 酵母菌活性预测模型建模原理

3 实验

3.1 模型性能评估指标

使用 Origin 进行统计学处理。引用了统计学中的检验指标对精度进行分析通过三种不同的误差指标以对比预测值与真实值之间的差异。误差指标分别为均方根误差（root mean square error, RMSE）、平均绝对百分比误差（mean absolute percentage error, MAPE）以及平均绝对误差（mean absolute error, MAE），具体计算公式如下：

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - x_i^*)^2}$$
 (8)

$$MAPE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{x_i - x_i^*}{x_i} \right| \times 100\%$$
 (9)

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |x_i - x_i^*|$$
 (10)

式中， n 为样本数据， x_i 和 x_i^* 分别表示真实值和预测值。RMSE、MAPE、MAE 越小，说明模型预测效果越好，即模型预测效果越好。

3.2 模型对比

为了验证模型的可靠性，用两种神经网络模型对酵母菌细胞的阻抗进行预测和分析，相关验证评价指标如表 1 和图 4 所示。

表 1 预测结果对比

序号	真实值	BP 神经网络		GWO-BP 神经网络	
		预测值	绝对误差	预测值	绝对误差
1	243.901	262.404	18.502	228.666	-15.235
2	222.767	205.298	-17.469	262.009	39.242
3	210.204	209.260	-1.944	230.135	19.930
4	248.247	273.893	25.645	216.291	-31.956
5	209.621	217.712	8.091	217.231	7.609
6	211.257	242.516	31.258	209.895	-1.362
7	241.902	246.306	4.404	213.322	-28.579
8	195.501	245.619	50.118	219.171	23.670
9	201.076	230.899	29.822	219.718	18.641
10	170.760	222.564	51.803	171.970	1.209
11	121.808	248.310	126.501	94.457	-27.351
12	71.854	194.576	122.721	41.225	-30.628
13	42.099	109.681	67.582	31.198	-10.901
14	32.014	106.005	73.991	43.852	11.838
15	37.977	106.617	29.790	68.639	-8.187

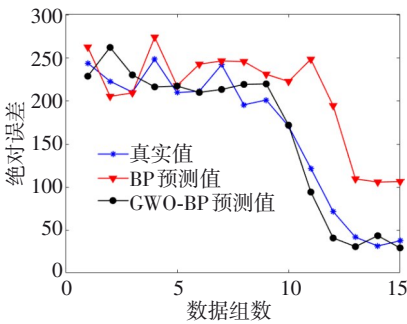


图 4 GWO-BP 神经网络预测值和真实值对比图

经过对表 1 和图 4 的综合分析，相对于传统的 BP 神经网络，GWO-BP 神经网络在真实值与预测值之间的误差方面表现更为出色，曲线趋势更加吻合。虽然在前 10 组数据的比较中并没有展现出较大的差距，但在第 10 组之后 GWO-BP 神经网络预测模型准确的预测到了真实值的变化，符合变化波动的规律。在传统的 BP 神经网络中，最大绝对误差高达 126.501，最小绝对误差为 1.944。而采用 GWO 进行优化的 BP 神经网络，最大绝对

误差显著降至 39.242，而最小绝对误差仅为 1.209。总体而言，GWO-BP 神经网络的预测结果更加精准，更贴近实际数值。

通过表 2 和图 5 的全面观察，在运行时间相近的情况下，采用 GWO-BP 神经网络所得到的预测值与真实值相比，均方根误差、平均绝对百分比误差和平均绝对误差都分别减小了 38.556%、48.708% 和 28.076%，相对于传统的 BP 神经网络，这更好的证明了 GWO-BP 神经网络预测算法能更有效地预测酵母菌活性指标，具有更高的精确度。

表 2 精度对照表 (%)

预测算法	RMSE	MAPE	MAE
GWO-BP	21.593	15.593	18.423
BP	60.149	64.301	46.499

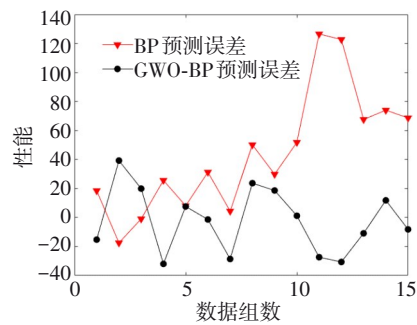


图 5 GWO-BP 神经网络的测试样本的误差

图 6 显示了基于 GWO-BP 神经网络的预测模型的适应度曲线的变化情况。从图 6 中可以观察到，随着迭代次数的增加，适应度值从 6.87 急剧降至 0.51，适应度的迅速下降进一步说明了 GWO-BP 神经网络预测模型在优化方面取得显著效果。在图 7 中，神经网络的预测值与真实值表现出良好的拟合度，再次验证了 GWO-BP 神经网络预测模型的有效性和可行性。

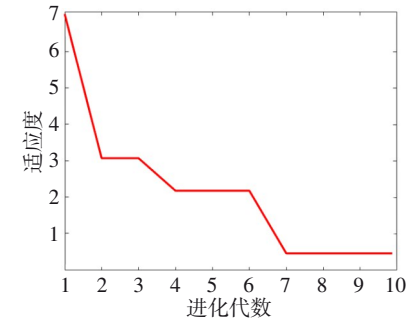


图 6 GWO-BP 神经网络模型的适应度变化曲线

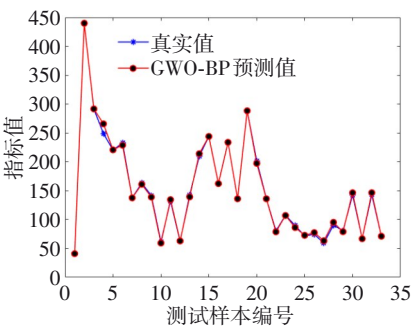


图 7 GWO-BP 神经网络预测值和真实值对比图

3.3 性能测试结果

为研究不同情况下酵母菌活性细胞与电阻抗的关系，图 8 给出了浓度分别为 5%、10%、15%、20% 的酵母菌悬浮液的阻抗幅值随激励频率的变化趋势。由图 8 可知，在低频的时候酵母菌细胞电阻抗幅值相对较高，随着频率的不断增加，电阻抗幅值也在逐渐下降。当频率达到一定值后，电流完全通过细胞，此时的阻抗值逐渐趋于稳定。阻抗值在低频区受到细胞外环境影响，在高频区受到细胞内结构影响。当施加给细胞悬浮液的外电场频率较低时，由于细胞膜的高电阻性，在低频时导电性差，电流难以穿过细胞，必须绕过并穿过细胞外区域，所以细胞的阻抗值高；随着频率的不断增加高频的电流可以穿过细胞膜细胞结构中的其他电子屏障。电流穿过细胞外液，细胞电阻抗幅值缓慢下降，阻抗值也随之下降。当频率到达 6 100 kHz 之后，电流可以直接穿过细胞，阻抗值也会随之趋于稳定。

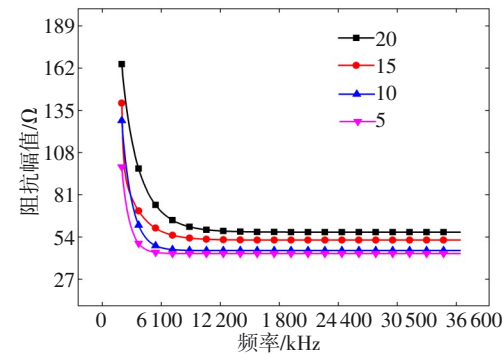


图 8 不同浓度下阻抗幅值随激励频率的变化趋势

为研究活性细胞与死亡细胞阻抗值的变化，图 9 给出了不同频率下的活性细胞与死亡细胞对比图。由图 9 可知，在各个频率下的活性细胞都要比死亡细胞的阻抗值要高。为了更清楚的得到电阻抗与细胞活性之间的关系，进而使用神经网络

络来对其活性进行大量预测来分析细胞活性与电阻抗的非线性关系。

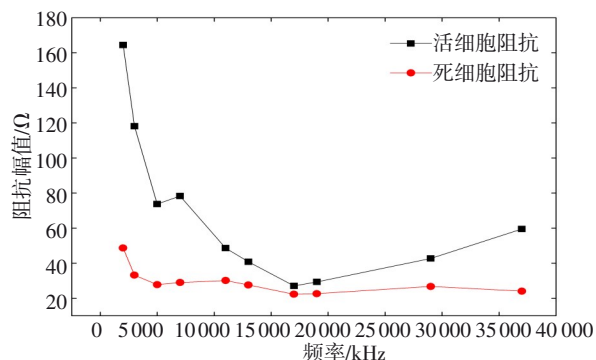


图 9 活性细胞与死亡细胞阻抗幅值对比图

4 总结和展望

在一定频率范围内，随着酵母菌细胞浓度的增加，电阻抗也在逐渐增加，并且活酵母菌细胞的电阻抗相对于死酵母菌细胞存在明显的差异。因此，可以通过 EIS 方法来检测细胞悬浮液的死活状态和浓度，并发现活细胞的相对频率下的电阻抗要高于死细胞。

本文初步尝试利用 GWO-BP 神经网络将生物阻抗作为输入，同时将细胞浓度作为预期输出来预测酵母菌电阻抗来判断其活性，并通过深入数据分析，对网络性能进行了大幅优化，相较于传统的 BP 神经网络，实现了更为出色的预测准确度。接下来计划从学习率、预测方法和网络的自适应能力等方面入手，以提升笔者的预测准确性。希望通过这些改进，能够取得更为出色的预测结果。

参 考 文 献

- [1] YAO JF, SUGAWARA M, OBARA H, et al. Distinct motion of GFP-tagged histone expressing cells under AC electrokinetics in electrode-multilayered microfluidic device[J]. IEEE Trans Biomed Circuits Syst, 2017, 11(6): 1450-1458.
- [2] 吴双. 光学显微镜法测量纤维直径技术的研究及在 SiC 纤维生产中的应用[D]. 厦门: 厦门大学, 2019.
- [3] PELZL L, UZUN G, MARINI I, et al. Heparin-activated procoagulant platelet assay: a flow cytometry-based functional test for heparin-induced thrombocytopenia[J]. J Thromb Haemost, 2024, 22(2): 470-479.
- [4] 苗苗, 郭茜茜, 吴丹丹, 等. 荧光显微镜法检测小鼠胸腺细胞凋亡的染料选择[J]. 电子显微学报, 2015, 34(3): 272-276.

- [5] 张家辉, 高贵锋, 吴阳, 等. 体外循环血栓非侵入在线电阻抗成像方法[J]. 生物化学与生物物理进展, 2023, 50(6): 1480-1488.
- [6] 全卉, 马利庄. 基于生物电阻抗的人体内脏脂肪预测方法[J]. 浙江大学学报(工学版), 2011, 45(2): 301-305, 313.
- [7] CARMODY CM, NUGEN SR. Monomeric streptavidin phage display allows efficient immobilization of bacteriophages on magnetic particles for the capture, separation, and detection of bacteria[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 16207.
- [8] HUYNH TH, JAFARI R, CHUNG WY. Noninvasive cuffless blood pressure estimation using pulse transit time and impedance plethysmography[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2019, 66(4): 967-976.
- [9] 任劲松. 阻抗成像技术状况的评价[J]. 国外医学(生物医学工程分册), 1996, (4): 40-44.
- [10] 任超世. 生物电阻抗测量技术[J]. 中国医疗器械信息, 2004, 10(1): 21-25.
- [11] ESPINOSA-CUEVAS Á, CH-DURÁN LX, CARSI XA, et al. Agreement between vector analysis and body composition measurements by four types of bioelectrical impedance technology in hemodialysis patients[J]. Nutr Hosp, 2022, 39(5): 1047-1057.
- [12] 史光华, 刘连义, 张庆, 等. 利用 6σ 质量标准对急诊实验室 8 台仪器的检测性能进行综合评价及质量改进[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(2): 146-150.
- [13] 杨叔子, 吴波. 先进制造技术及其发展趋势[J]. 机械工程学报, 2003, 39(10): 73-78.
- [14] XU CC, LI T, LI XJ, et al. Compaction uniformity evaluation of subgrade in highway based on principal components analysis and back propagation neural networks[J]. Sustainability, 2023, 15(2): 1067.
- [15] ZHAO PP, FAN ZM. Optimisation of electric vehicle with the in-wheel motor as a dynamic vibration absorber considering ride comfort and motor vibration based on particle swarm algorithm[J]. Proc Inst Mech Eng Part K J Multi Body Dyn, 2023, 237(1): 49-59.
- [16] YANG TB, HUANG LS, FU P, et al. Distributed energy power prediction of the variational modal decomposition and Gated Recurrent Unit optimization model based on the whale algorithm [J]. Energy Rep, 2022, 8: 24-33.
- [17] 王红平, 史明. 基于改进移动最小二乘法的数据拟合[J]. 组合机床与自动化加工技术, 2021(3): 9-13, 20.
- [18] AHMED R, RANGAIAH GP, MAHADZIR S, et al. Memory, evolutionary operator, and local search based improved Grey Wolf Optimizer with linear population size reduction technique[J]. Knowl Based Syst, 2023, 264: 110297.
- [19] GUO ZZ, CHEN LX, GUI L, et al. Landslide displacement prediction based on variational mode decomposition and WA-GWO-BP model[J]. Landslides, 2020, 17(3): 567-583.
- [20] 史振庆, 梁晓龙, 张佳强, 等. 基于 GWO-BP 神经网络的攻击区解算方法[J]. 飞行力学, 2019, 37(3): 64-67, 92.

(张咏 编辑)