

# 人工智能在视网膜疾病中的应用

杨爱萍<sup>1\*</sup>, 陆翔<sup>1,2\*</sup>, 赵永旺<sup>1</sup>

引用: 杨爱萍, 陆翔, 赵永旺. 人工智能在视网膜疾病中的应用. 国际眼科杂志 2021; 21(11): 1905-1908

作者单位: (201600) 中国上海市松江区中心医院<sup>1</sup>眼科; <sup>2</sup>心内科

\*: 杨爱萍和陆翔对本文贡献一致。

作者简介: 杨爱萍, 女, 硕士研究生, 研究方向: 眼底病、角膜病; 陆翔, 男, 本科, 研究方向: 眼视光疾病。

通讯作者: 赵永旺, 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 角膜病、眼表疾病. yangaiping199103@163.com

收稿日期: 2021-05-29 修回日期: 2021-09-23

## 摘要

视网膜疾病是眼科学领域最具研究挑战的病种之一, 其发病机制复杂, 对视功能损伤很大, 是人类视力严重丧失的主要原因。近年来人工智能 (artificial intelligence, AI) 的发展和应用于视网膜疾病的解析提供了强有力工具。人工智能对常见视网膜疾病的应用主要包括早期筛查、诊断分级、疗效判定、治疗建议及预后发展等。但是任何技术的临床应用都有其局限性。本文将对 AI 在糖尿病视网膜病变 (DR)、年龄相关性黄斑变性 (ARMD)、早产儿视网膜病变 (ROP)、青光眼性眼底改变 (GON) 等视网膜疾病中的应用和局限性进行综述。

**关键词:** 人工智能; 视网膜疾病; 机器学习; 深度学习; 卷积神经网络

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.11.14

## Application of artificial intelligence in retinal disease

Ai-Ping Yang<sup>1\*</sup>, Xiang Lu<sup>1,2\*</sup>, Yong-Wang Zhao<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology; <sup>2</sup>Department of Cardiology, Shanghai Songjiang District Central Hospital, Shanghai 201600, China

Co-first authors: Ai-Ping Yang and Xiang Lu

**Correspondence to:** Yong - Wang Zhao. Department of Ophthalmology, Shanghai Songjiang District Central Hospital, Shanghai 201600, China. yangaiping199103@163.com

Received: 2021-05-29 Accepted: 2021-09-23

## Abstract

• The retinal disease is one of the most important challenges in the field of ophthalmology. Its pathogenesis is complex and has a great damage to visual functional. It is the main cause of severe human vision. In recent years, the development of artificial intelligence (AI) is a powerful tool for analytics of retinal diseases. The application of AI to common retinal diseases mainly

includes early screening, diagnostic grading, efficacy determination, treatment suggestions and prognostic development. However, any technology clinical application has its limitations. This article will be reviewed for the application of AI in retinal diseases.

• **KEYWORDS:** artificial intelligence; retinal disease; machine learning; deep learning; convolutional neural network

**Citation:** Yang AP, Lu X, Zhao YW. Application of artificial intelligence in retinal disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(11): 1905-1908

## 0 引言

人工智能 (artificial intelligence, AI) 是计算机领域重要的前沿技术<sup>[1]</sup>, 它是能够快速进行数据计算和处理复杂信息的一门新技术, 其研究领域包括机器人、DNA 序列测序、图像识别、语言识别、智能诊断和专家系统等。简言之, 就是用计算机来模拟人类的智能行为。随着科技与医疗水平的发展, 眼科疾病尤其是视网膜疾病在临床中受到颇多关注。年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD)<sup>[2]</sup>、糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)<sup>[3]</sup>、青光眼性眼底改变 (glaucomatous optic neuropathy, GON) 等视网膜疾病常常严重危害患者视力, 而患者往往只有到了晚期才会出现明显症状。因此, 早发现、早诊断、早治疗对于患者的预后具有重要意义。近年来, 人工智能通过对眼底图像资料进行处理, 在视网膜疾病的智能化筛查、诊断及随访中表现卓越, 目前已应用于 DR、ARMD、青光眼<sup>[4-5]</sup> 和早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP)<sup>[6-9]</sup> 等。但是 AI 在眼科相关研究中还存在着信息种类多源化、格式不统一、标注质量参差不齐等不足<sup>[10]</sup>。本文将对 AI 的概念及其在视网膜疾病研究中的应用、局限性进行综述。

## 1 AI 与眼科

早在 1950 年代, AI 这个概念由 Carthy 等在美国达特默斯学术会议上首次提出, 它是一门基于计算机科学、心理学、哲学、控制论、语言学和统计学的交叉性学科和技术<sup>[11-12]</sup>。AI 主要包括机器学习 (machine learning, ML) 和深度学习 (deep learning, DL) 两大部分。ML 是指使计算机自身具有学习能力。DL 是用大量人工神经元广泛连接而成的人工网络, 也是 AI 的重要研究领域。此外, 在 DL 的众多研究模型中, 卷积神经网络 (convolutional neural network, CNN) 可模拟大脑层级学习方法, 更接近实际存在的生物神经网络结构, 被广泛应用于图像模式识别<sup>[13]</sup>。目前人工智能飞速发展, 在机器翻译、教育研究、城市交通、工业生产、信息安全等多个领域的应用日益广泛。在医学领域, AI 主要应用于医学成像分析、影像判读和疾病诊断<sup>[6]</sup>。而眼科是一门高度依赖影像学检查的学科, 如角

膜地形图、共聚焦显微镜、眼底照相、荧光素眼底血管造影、光学相干断层扫描、视野计等都适合进行机器学习与分析。并且现有的医疗资源供需失衡以及地域分配不均等问题<sup>[14]</sup>,导致专业的眼科医生数量有限,很难实现对眼科疾病的大规模人工筛查。而AI在眼科图像分析、自动诊断、大数据处理等方面的卓越成效极大地减轻了医生的压力,提高了筛查与诊断效率,辅助眼科医生进一步评估和治疗。因此,人工智能在眼科领域,尤其是视网膜疾病领域有巨大的应用前景<sup>[15-18]</sup>。

## 2 AI在视网膜疾病的临床应用

**2.1 DR** DR是糖尿病的常见并发症之一,也是50岁以上患者的主要致盲眼病之一。随着生活水平的提高,糖尿病患者数量逐年增加,预测到2040年全球将有6亿糖尿病患者,其中1/3会伴有DR<sup>[19]</sup>。DR患者的病情评估、随访、预后等均需要用到大量的医疗资源。眼底彩照作为一种简单、快捷的筛查方式被广泛用于DR的筛查和诊断,同时也为AI相关研究提供了充足的数据支持<sup>[20]</sup>。

2016年Gulshan等<sup>[18]</sup>利用机器DL对两组不同数量的成年人眼底彩照(A组9963张,B组1748张)进行分析并识别DR分期及有无黄斑水肿,结果显示该算法的检测敏感度和特异度分别为90.3%、87%以及98.1%、98.5%。2017年Gargeya等<sup>[21]</sup>也利用DL算法对75137张糖尿病患者的眼底彩照进行DR的识别,最终发现对DR检测的敏感度和特异度分别达到94%、98%,进一步验证了AI结合眼底图像来辅助DR诊断的可行性。其实AI除了用于DR的诊断,还可用于DR的分期及预后预测。2017年Takahashi等<sup>[22]</sup>采用DL算法对2740例糖尿病患者9939张眼底彩照进行分期,获得的平均准确率高达96%,可以与眼科专家相媲美,甚至超过了几位专家的水平。2018-04美国食品和药品管理局(food and drug administration, FDA)批准了第一台DR筛查AI设备IDx-DR<sup>[23]</sup>的使用,这一设备可帮助社区医疗机构对DR进行自动筛查与诊断分期,基本实现了智能化,目前已投入临床,用于DR患者的初级保健。另外,Gerendas等<sup>[24]</sup>通过AI技术分析光学相干断层扫描(OCT)图像,来研究ML在糖尿病性黄斑水肿患者预后的潜力。还有一些AI程序,可用于评估预测抗血管内皮生长因子治疗的必要性<sup>[25]</sup>。由此可见,AI辅助DR诊断系统的出现,不仅极大地提高了DR的诊疗效率,延缓了DR的致盲进程,也使全国乃至全世界范围内开展DR筛查成为可能。

**2.2 ARMD** ARMD是一种发病机制尚不明确的视网膜黄斑区疾病,多双眼先后或同时发病,可导致患者视力呈进行性损害<sup>[26]</sup>。对大部分ARMD患者来说,尽早发现并积极进行干预对改善视力,提高生活质量意义重大。近来利用AI技术与眼底彩照或者OCT图像数据相结合,来进行ARMD的诊断与治疗已成为研究热点。Burlina等<sup>[27]</sup>利用经过训练的CNN算法,对130000多张眼底彩照有无ARMD进行自动诊断,准确率达88.4%~91.6%,受检者特征工作曲线下面积(area under curve, AUC)达0.94~0.96,结果表明AI对ARMD眼底彩照的判读与人工判读结果相差无几。不过,和基于眼底彩照的AI自动诊断系统相比,AI与OCT图像数据的结合在ARMD诊断方面更有优势。2015年,Fraccaro等<sup>[28]</sup>提出应用AI技术识别黄斑区OCT图像以早期诊断ARMD。该AI诊断系统通过对912眼的黄斑区OCT图像进行评估,最终识别的黄斑区病变

有黄斑瘢痕、玻璃膜疣、视网膜下出血、视网膜下积液、视网膜纤维化、黄斑区增厚等,其ARMD诊断准确率为92%。Venhuizen等<sup>[29]</sup>利用3200张OCT图像进行AI的ARMD筛查,相比眼科医生的检查,AI的敏感性和特异性分别为98%、91%。值得一提的是,AI在ARMD的预后预测方面也表现突出。2017年,Bogunovic等<sup>[30]</sup>运用了CNN算法来检测ARMD病情进展,此模型通过识别和评估玻璃体膜疣在OCT图像的消退情况来判断ARMD的治疗效果。Waldstein等<sup>[31]</sup>应用DL等算法对512例患者8529张OCT图像的玻璃体膜疣和视网膜内高反射灶进行定性、定位、定量,利用AI技术对早中期ARMD进展到晚期ARMD的发生风险进行预测。可见,AI技术对ARMD患者的诊断发挥重要作用的同时也为疾病治疗、随访提供了新的希望。

**2.3 ROP** ROP是早产儿和低体质量儿可能发生的一种视网膜血管增生性病变,是目前导致儿童视功能受损或者失明的主要原因之一<sup>[32]</sup>,ROP进展速度比较快,能够有效治疗的时间窗很窄,及时筛查、早期诊断和治疗非常重要。Brown等<sup>[33]</sup>用经过5511张眼底图像训练的CNN算法,研发出筛查ROP的AI系统,该系统对ROP附加病变进行自动诊断的准确率为91%,并且这个系统在对ROP病变进行分区与分期的同时,还能对病变严重程度进行识别与评分。Campbell等<sup>[34]</sup>开发的针对ROP的AI诊断系统的准确率也高达95%,甚至优于11名ROP专家的诊断准确率。值得注意的是,很多研究者采用ML算法与CNN算法结合最新的广角视网膜成像系统,也更好地实现了对ROP附加病变的评估分析<sup>[33,35]</sup>。由此可见,AI技术的应用将有望提高全球范围内ROP的筛查质量,减少接受ROP检查患儿的痛苦,为更多患儿重新带来了光明。

**2.4 GON** 青光眼是不可逆致盲性眼病的主要原因之一,主要以视盘的结构改变、视神经纤维层的缺损及视野缺损为特征。据估计,到2040年全球青光眼患者数量将达到1.12亿<sup>[36]</sup>。部分早期青光眼患者无明显症状,容易漏诊。当出现临床症状时,很多已发生视力损害。因此,青光眼的早期诊断十分重要。AI技术在诊断青光眼方面已有很多应用,目前主要应用于检测视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度、杯盘比(cup/disc ratio, C/D)和视野(field of view, VF)等方面。Li等<sup>[37]</sup>应用DL算法结合眼底视盘照相对青光眼患者视盘病变进行分析诊断,发现其敏感度为95.6%,特异性为92%,并且受检者AUC高达0.986。Kim等<sup>[38]</sup>研究中还应用RNFL、VF、C/D、角膜厚度、眼压等检查数据对4种不同的机器学习算法进行对比分析,最终发现基于随机森林(random forest, RF)算法的机器学习模型在诊断青光眼方面具有更高的敏感度(98.3%)和特异性(97.5%)。但是,由于青光眼诊断需要综合考虑眼压、眼底、VF、RNFL、视盘形态等多因素,因此早期诊断存在一定的难度,导致AI对青光眼的精确分期很难实现<sup>[20]</sup>。并且青光眼性眼底改变与类似的眼底病变的鉴别,尤其是高度近视眼底病变,给AI识别青光眼也增加了难度。可见,AI与青光眼相结合比其他眼科疾病更具有挑战。

**2.5 AI在其他视网膜疾病中的应用** AI在视网膜疾病中的应用不仅仅局限于以上几种研究较多的病种,在视网膜分支静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)、病理性近视(pathological myopia, PM)、视网膜脱离(retinal detachment,

RD)中发挥的作用也不可小觑。Nagasato 等<sup>[39]</sup>提出应用超广角眼底照片结合 AI 技术,可以早期诊断视网膜分支静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO),并预测最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)。不仅如此,该研究中还对 DL 模型和 ML 模型在 RVO 的诊断效能方面进行了比较,结果发现 DL 模型诊断 RVO 的灵敏度和特异性均高于 ML 模型。脉络膜新生血管、漆裂纹等 PM 的典型眼底改变,通过 AI 技术可以实现自动化检测并进行准确分析。Xu 等<sup>[40]</sup>通过双阶段 CNN 算法对 PM 患者 OCT 图像中的脉络膜新生血管病灶、ICGA 图像中漆裂纹病灶就实现了自动化分割与定量分析。此外, Li 等<sup>[41]</sup>利用 11087 张超广角眼底照片建立的 RD 筛查系统,可以帮助临床医师及时发现 RD。

### 3 AI 技术的局限性

AI 技术虽然具有很多优势,但是作为一种新兴技术,其本身也存在一定的局限性:(1) AI 技术的实现离不开高质量和大数量的数据训练,目前很多机器学习算法的训练集与验证集仍需要大量数据来支持,而某些罕见病难以获得足够的数据训练,导致 AI 对罕见病的诊断方面仍存在短板。(2) 不同医疗机构所使用的设备不同,所获取的图像数据在分辨率、成色质量等方面存在差异,加上不同医生对数据的标注也会存在一定的差异,从而影响 AI 辅助疾病诊断的准确率和灵敏度。(3) AI 在 DL 模型中具有“黑匣子”特点,即机器学习算法内部具体的运行机制及学习过程并不明确,只是单纯从图像数据中给出是或否的单一结论,并不能像临床医生一样对疾病的诊断做出进一步解释。(4) 医疗行业的特殊性 & 风险性,加上 AI 模型高度依赖数据,无法对诊断和决策进行解释等原因,导致 AI 在现阶段的临床应用中仍存在伦理和信息安全问题<sup>[42]</sup>。

综上所述,作为一种新兴技术, AI 在视网膜疾病中表现突出并拥有巨大的发展潜力,在视网膜疾病的诊断、治疗、随访等方面有重要的参考价值。但是, AI 也存在一定的局限性,相信随着技术的不断改进与完善, AI 技术在眼科将拥有广阔的发展前景。

#### 参考文献

- Holmes JH, Sacchi L, Bellazzi R, et al. Artificial intelligence in medicine AIME 2015. *Artif Intell Med* 2017;81:1-2
- Wong WL, Su XY, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal* 2014;2(2):e106-e116
- Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)* 2015;2:17
- Rogers TW, Jaccard N, Carbonaro F, et al. Evaluation of an AI system for the automated detection of Glaucoma from stereoscopic optic disc photographs: the European Optic Disc Assessment Study. *Eye (Lond)* 2019;33(11):1791-1797
- Phan S, Satoh S, Yoda Y, et al. Evaluation of deep convolutional neural networks for glaucoma detection. *Jpn J Ophthalmol* 2019;63(3):276-283
- Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, et al. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol* 2019;103(2):167-175
- Hellström A, Hård AL, Engström E, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to

- screening. *Pediatrics* 2009;123(4):e638-e645
- Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M, et al. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye (Lond)* 2012;26(3):400-406
- Savoy M. IDx - DR for Diabetic Retinopathy Screening. *Am Fam Physician* 2020;101(5):307-308
- 陈有信, 张碧磊, 张弘哲. 眼科人工智能技术的现状与问题. *中华眼底病杂志* 2019;35(2):119-123
- Lawrence DR, Palacios-González C, Harris J. Artificial intelligence. *Camb Q Healthc Ethics* 2016;25(2):250-261
- Houssami N, Lee CI, Buist DSM, et al. Artificial intelligence for breast cancer screening: Opportunity or hype? *Breast* 2017;36:31-33
- Anwar SM, Majid M, Qayyum A, et al. Medical image analysis using convolutional neural networks: a review. *J Med Syst* 2018;42(11):1-13
- Anand S, Fan VY, Zhang J, et al. China's human resources for health: quantity, quality, and distribution. *Lancet* 2008;372(9651):1774-1781
- Garcia GP, Lavieri MS, Andrews C, et al. Accuracy of Kalman filtering in forecasting visual field and intraocular pressure trajectory in patients with ocular hypertension. *JAMA Ophthalmol* 2019;137(12):1416-1423
- Li Z, He Y, Keel S, et al. Efficacy of a deep learning system for detecting glaucomatous optic neuropathy based on color fundus photographs. *Ophthalmology* 2018;125(8):1199-1206
- Yim J, Chopra R, Spitz T, et al. Predicting conversion to wet age-related macular degeneration using deep learning. *Nat Med* 2020;26(6):892-899
- Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA* 2016;316(22):2402-2410
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35(3):556-564
- Ting DSW, Peng L, Varadarajan AV, et al. Deep learning in ophthalmology: The technical and clinical considerations. *Prog Retin Eye Res* 2019;72:100759
- Gargeya R, Leng T. Automated identification of diabetic retinopathy using deep learning. *Ophthalmology* 2017;124(7):962-969
- Takahashi H, Tampo H, Arai Y, et al. Applying artificial intelligence to disease staging: Deep learning for improved staging of diabetic retinopathy. *PLoS One* 2017;12(6):e0179790
- van der Heijden AA, Abramoff MD, Verbraak F, et al. Validation of automated screening for referable diabetic retinopathy with the IDx-DR device in the Hoorn Diabetes Care System. *Acta Ophthalmol* 2018;96(1):63-68
- Gerendas BS, Bogunovic H, Sadeghipour A, et al. Computational image analysis for prognosis determination in DME. *Vision Res* 2017;139:204-210
- Prahs P, Radeck V, Mayer C, et al. OCT-based deep learning algorithm for the evaluation of treatment indication with anti-vascular endothelial growth factor medications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256(1):91-98
- Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Jarrar Z, et al. Incidence of late-stage age-related macular degeneration in American whites: systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2015;160(1):85-93
- Burlina PM, Joshi N, Pekala M, et al. Automated grading of age-related macular degeneration from color fundus images using deep convolutional neural networks. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(11):1170-1176
- Fraccaro P, Nicolo M, Bonetto M, et al. Combining macula clinical signs and patient characteristics for age-related macular degeneration diagnosis: a machine learning approach. *BMC Ophthalmol* 2015;15:10
- Venhuizen FG, van Ginneken B, van Asten F, et al. Automated

staging of age-related macular degeneration using optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(4):2318-2328

30 Bogunovic H, Montuoro A, Baratsits M, et al. Machine learning of the progression of intermediate age-related macular degeneration based on OCT imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(6):BIO141-BIO150

31 Waldstein SM, Vogl WD, Bogunovic H, et al. Characterization of drusen and hyperreflective foci as biomarkers for disease progression in age-related macular degeneration using artificial intelligence in optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol* 2020;138(7):740-747

32 Bashinsky AL. Retinopathy of prematurity. *N C Med J* 2017;78(2):124-128

33 Brown JM, Campbell JP, Beers A, et al. Automated diagnosis of plus disease in retinopathy of prematurity using deep convolutional neural networks. *JAMA Ophthalmol* 2018;136(7):803-810

34 Campbell JP, Ataer-Cansizoglu E, Bolon-Canedo V, et al. Expert diagnosis of plus disease in retinopathy of prematurity from computer-based image analysis. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(6):651-657

35 Ataer-Cansizoglu E, Bolon-Canedo V, Campbell JP, et al. Computer-based image analysis for plus disease diagnosis in retinopathy of prematurity: performance of the "i-ROP" system and image features

associated with expert diagnosis. *Transl Vis Sci Technol* 2015;4(6):5

36 Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of Glaucoma and projections of Glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121(11):2081-2090

37 Li Z, He Y, Keel S, et al. Efficacy of a deep learning system for detecting glaucomatous optic neuropathy based on color fundus photographs. *Ophthalmology* 2018;125(8):1199-1206

38 Kim SJ, Cho KJ, Oh S. Development of machine learning models for diagnosis of glaucoma. *PLoS One* 2017;12(5):e0177726

39 Nagasato D, Tabuchi H, Ohsugi H, et al. Deep-learning classifier with ultrawide-field fundus ophthalmoscopy for detecting branch retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol* 2019;12(1):94-99

40 Xu Y, Yan K, Kim J, et al. Dual-stage deep learning framework for pigment epithelium detachment segmentation in polypoidal choroidal vasculopathy. *Biomed Opt Express* 2017;8(9):4061-4076

41 Li Z, Guo C, Nie D, et al. Deep learning for detecting retinal detachment and discerning macular status using ultra-widefield fundus images. *Commun Biol* 2020;3(1):15

42 Schmidt-Erfurth U, Sadeghipour A, Gerendas BS, et al. Artificial intelligence in retina. *Prog Retin Eye Res* 2018;67:1-29