

人工智能在青光眼诊疗中的应用

刘沛雨, 张旭

引用: 刘沛雨, 张旭. 人工智能在青光眼诊疗中的应用. 国际眼科杂志 2022;22(5):706-710

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.81860170); 江西省科技厅自然科学基金重点项目 (No.20181ACG70010)

作者单位: (330006) 中国江西省南昌市, 南昌大学附属眼科医院
南昌大学眼视光学院

作者简介: 刘沛雨, 南昌大学在读本科, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 张旭, 博士研究生导师, 主任医师, 教授, 研究方向: 青光眼. xuzhang19@163.com

收稿日期: 2021-09-15 修回日期: 2022-03-29

摘要

青光眼是世界首位不可逆致盲眼病, 由于其隐匿性与渐进性, 临床上早期诊断及监测青光眼进展是一项十分重要的工作。人工智能 (AI) 在医学领域发展迅速, AI 及其子集机器学习 (ML)、深度学习 (DL) 在青光眼中的研究与应用日臻成熟, 促进了人们对青光眼的理解, 极大地提高了青光眼筛查与诊断的准确性与效率, 大大降低了检查成本。利用 AI 技术对青光眼患者进行早期筛查与诊断能降低患者视功能损伤的风险, 其次可以对青光眼进展进行预测, 设计个性化治疗方案, 从而达到改善患者预后的目的。本文总结了 AI 在青光眼筛查、诊断、预后中的最新进展, 以及在临床上的困难与挑战, 并展望了 AI 在青光眼中的优势与未来发展趋势。

关键词: 青光眼; 人工智能; 筛查; 诊断; 预测

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.5.02

Application of artificial intelligence in glaucoma diagnosis and treatment

Pei-Yu Liu, Xu Zhang

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81860170); Key Project of Natural Science Foundation of Science and Technology Department of Jiangxi Province (No. 20181ACG70010)

Affiliated Eye Hospital of Nanchang University; Nanchang University School of Ophthalmology & Optometry, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xu Zhang. Affiliated Eye Hospital of Nanchang University; Nanchang University School of Ophthalmology & Optometry, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. xuzhang19@163.com

Received: 2021-09-15 Accepted: 2022-03-29

Abstract

• Glaucoma is the first irreversible eye disease leading to blindness of the world. Due to its insidious and progressive nature, early diagnosis and monitoring of glaucoma progression is very important in clinical practice. Artificial intelligence (AI) is developing rapidly in the medical field. The research and application of AI and its subsets of machine learning (ML) and deep learning (DL) in glaucoma are becoming increasingly mature, which promotes human understanding of glaucoma, greatly improves the accuracy and efficiency of glaucoma screening and diagnosis, and greatly reduces the cost of examination. Using AI technology for early screening and diagnosis of glaucoma patients can reduce the risk of visual impairment of patients, and second, it can predict the progression of glaucoma and design personalized treatment plans, so as to improve the prognosis of patients. This paper summarizes the new progress of AI in glaucoma screening, diagnosis, and prognosis, the clinical difficulties and challenges, and prospects the advantages and future development trends of AI in glaucoma.

• KEYWORDS: glaucoma; artificial intelligence; screening; diagnosis; prediction

Citation: Liu PY, Zhang X. Application of artificial intelligence in glaucoma diagnosis and treatment. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(5):706-710

0 引言

青光眼是一种以视神经损伤与视野缺损为主要特征的疾病, 也是全世界排名第一的不可逆致盲性眼病, 预计到 2040 年, 全世界青光眼患者人数将达到 1.118 亿^[1]。青光眼早期起病隐匿, 诊断困难, 当出现症状时, 患者已经出现了不可逆的视野缺损与视力下降。青光眼的早期诊断与干预能够降低视功能下降的风险, 因此进行合理的分级诊疗, 进行高效快捷的早期基层筛查和转诊, 以及进一步精确诊断就显得尤为重要。青光眼诊断需要依托多种影像手段, 目前研究认为人工智能 (AI) 非常适用于医学图像分析与疾病检测, 与传统的主观诊断模式相比, AI 具有更加高效地识别青光眼损伤的能力^[2]。AI 是新兴的科学工程技术之一, 起源于 1950 年的图灵测试, 当时主要应用于计算机领域^[3], 随后, 作为 AI 子集的机器学习 (ML) 出现, 用于学习数据模式, 初步应用于医学领域。在 2010 年左右作为 ML 子集的深度学习 (DL) 开始广泛应用于医学领域, 运用多种人工神经网络对数据集进行学习, 提取

特征,构建关联模式,在复杂的医学数据中有着极大的应用价值^[4]。本文就 AI 在青光眼中应用的进展进行详细阐述,包括眼底照相在青光眼筛查中的应用、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)与视野检查在青光眼临床辅助诊断与进展预测的应用,分析 AI 在青光眼应用中的困难与挑战,最后对于 AI 在青光眼诊疗中的应用进行了展望与小结。

1 AI 在青光眼筛查中的应用

研究表明,青光眼患病率与人口的年龄增长呈正比,其严重影响了人类的生存质量,给社会带来了巨大的经济负担。大部分患者出现视功能障碍时才就医,已错过了最佳治疗时机^[5]。由于青光眼的起病隐匿,青光眼患者应该尽早进行筛查进而转诊以获得精准的诊断以及个性化治疗方案,早期干预治疗者预后更佳^[6]。

AI 技术在青光眼、白内障、眼底病等多种眼科疾病的早期筛查中均显示了极大的潜力且拥有较大的社会效益^[7-9]。采用 AI 辅助诊断技术实现对青光眼的早期筛查,可避免因早期误诊或漏诊而致青光眼患者视功能受损,减少青光眼盲的发生率^[10]。青光眼筛查强调早发现、早诊断、早治疗,在传统的青光眼筛查模式中,眼科医生通过眼压计、眼底照相等检查手段进行初步诊断,这种模式存在诸多的缺陷:(1)诊断准确率无法保障,存在一定的漏诊误诊。(2)传统的筛查模式是人工进行,诊断效率低、筛查成本高。而 AI 筛查系统可以为青光眼筛查提供一种快捷有效的模式,相比于远程眼科会诊平台与传统眼病筛查模式,AI 筛查系统对青光眼的检出率与效率更高,同时大大地降低了患者的医疗成本^[11]。

目前针对青光眼筛查的技术主要有眼压检查与眼底照相。AI 在青光眼的早期筛查中,主要与眼底照相技术相结合,眼底照相是判断青光眼视神经损害最为快捷、简便的检查方法^[12],同时眼压检查作为青光眼筛查的金标准,也可以作为眼底照相的重要辅助诊断依据。近年来,有许多眼底照相识别青光眼的 DL 研究,其主要从两个方面应用于眼底图像识别:(1)从眼底图像中得到明确的杯盘比(cup-disc ratio, C/D)或者直接对识别的图像整体进行分级,来检测是否存在青光眼病变;(2)通过“机器到机器”的模式,通过识别眼底图像来预测 OCT 的检测值,比如预测视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)的厚度等来进行。基于第一方面的研究中, Li 等^[13]开发一种 DL 网络(ResNet101),利用彩色眼底图像识别青光眼性视神经病变(glaucomatous optic neuropathy, GON),该研究使用 34279 张眼底图像进行 DL 模型的训练和测试,结果得出的灵敏度为 0.957,特异性为 0.929,受试者工作特征曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.992,这是一项基于大数据库的研究,可信度较高。这种 DL 算法可以高效、低成本地为专家提供辅助诊断意见,并帮助基层医疗机构进行大规模的青光眼筛查。卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)是人工神经网络的一种,拥有从原始像素强度和图像整体中进行高度区分特征的能力,能够直接识别图像整体进行青光眼诊断。Liu 等^[14]通过 CNN 进行青光眼初步诊断,使用了 269601 张

眼底照片进行训练、测试和验证,结果显示该 DL 模型的 AUC 为 0.996。这类研究表明 CNN 能帮助青光眼筛查提高成本效益和时间效率。基于第二方面的研究中,该类模型的原理是通过识别眼底图像来精准预测 OCT 检查的测量参数,从而更加准确地识别青光眼病变。在 Medeiros 等^[15]的一项研究中,使用 32820 张眼底照片的 OCT 数据训练一个 CNN,从而评估眼底照片并预测 OCT 检测的平均 RNFL 厚度,从而预测得到的 RNFL 厚度与实际测得的 RNFL 厚度有很高的相似性,使用这些预测值区分青光眼和正常眼的 AUC 为 0.944,同时使用实际 RNFL 值测得的 AUC 为 0.940,结果近乎相同。因此“机器到机器”模型能够推动多模态数据之间的结合,加强多种青光眼检查之间的联系。

AI 在 GON 的早期筛查中十分重要,在基层推广 AI 可以很好地解决城乡医疗资源分布不均、医生水平差异较大等问题。但是在基层应用 AI,需要有统一的规范与指南,以保证在基层应用的可行性。我国针对 AI 青光眼眼底照相辅助筛查系统的数据采集、算法模型构建、硬件要求等都提出了统一标准^[16]。随着 AI 在眼底图像识别能力上的飞速发展,加之更加标准的临床指南,青光眼的基层早期筛查会更加趋于高效性、高准确性以及低成本性。

2 AI 在青光眼诊断中的应用

在进行 AI 眼底照相筛查后,青光眼患者需要进行上下转诊进一步明确诊断。眼底照相十分便捷经济,适合于在基层地区辅助大规模青光眼筛查,但进一步精确诊断需要结合 OCT 与视野检查的结果,这两种检查方法都是判断青光眼损害的客观标准。由于这些精确诊断的设备昂贵、城乡医疗资源分布不均等多种原因导致其无法在基层卫生机构普及,需要在基层筛查后转入上级医院进行 OCT 与视野的检查。近年来, AI 在 OCT 和视野检查上的研究与应用更加深入,极大地提高了青光眼的诊断效率与准确率。同时也有研究将 OCT 与视野检查的诊断结合,从功能与结构上进行分析,分别从结构和功能上提出青光眼诊断的客观标准^[17],得到更加合理与精确的诊断结果。

2.1 OCT 近年来已有许多研究通过 OCT 的图像与数据来进行 DL,进而对 GON 进行检测。这些 DL 模型的数据输入模式主要有 3 大类:(1)通过传统的 OCT 检测得到的定量参数、厚度图、偏差图等,是通过电脑自动分割的;(2)通过未分割的二维扫描图;(3)通过未分割的三维扫描图。然而在传统的 OCT 模式中,提取的测量参数是经过机器自动分割的,它在很大程度上不完善,会有部分的分割错误与伪影,从而出现了一些关于训练识别无分割图像的 DL 算法。

在基于传统 OCT 检测的研究中, Asaoka 等^[18]的 DL 模型输入的参数是 8×8 网格黄斑 RNFL 厚度和黄斑区神经节细胞内丛状层(ganglion cell inner plexiform layer, GCIPL)厚度,结果 AUC 为 0.937,证明 OCT 的诊断性能在使用 DL 模型后有了实质性的提高。在最新的研究中, Lee 等^[19]通过输入 RNFL 与 GCIPL 的厚度图与偏差图四种图像,从中提取特征进行集成 DL,该算法的 AUC 为 0.990,取得极佳的效能,能精准区分青光眼与正常眼。

在基于未分割的二维扫描图的研究中, Mariottoni 等^[20]建立了一种无分割的 DL 算法,通过评估未分割的 OCT 二维扫描图来预测 RNFL 厚度,且与传统 OCT 检查得到的数值高度相似,在有错误或其他伪影的图像中仍然能提取出准确的 RNFL 厚度,提高了青光眼诊断的准确率。Thompson 等^[21]利用未分割的二维扫描图进行 DL 算法训练,做到高效地鉴别青光眼与健康眼,相对于传统 OCT,他们的算法对青光眼结构变化有着更好的诊断性能。

在基于未分割的三维扫描图的研究中, DL 算法可以更充分地利用青光眼病变的相关信息^[22]。Maetschke 等^[23]研究中,开发了一种可通过未分割的 OCT 三维扫描图分辨青光眼与健康眼的 DL 算法,该算法的性能优于基于传统 OCT 的算法, AUC 为 0.940, 该项研究强调了视盘、视杯以及筛板区域是三维 OCT 图像中青光眼诊断的重要区域。Ran 等^[24]利用大量的 OCT 三维扫描图训练了一项 DL 算法诊断青光眼,证明了经过三维扫描图训练的 DL 算法诊断性能明显高于二维扫描图训练的 DL 算法,同时该 DL 算法具有与青光眼专家相当的诊断能力。最新的研究中,通过对三维扫描图的图像增强与 3D 分割来量化视盘病变情况,可以做到在不同的设备与数据集上进行^[25]。

2.2 视野 视野检查是诊断青光眼的重要依据,同时视野报告提供诸多参数与二维图像。ML、DL 与 Humphrey 视野计等深度结合,通过输入视野图生成有效的输出,如可靠性指数、视野指数等并进行分析,极大地提高了对青光眼的诊断效能。AI 主要通过前馈神经网络 (feedforward neural network, FNN)、CNN、原型分析等算法应用于视野检查,提高了青光眼的诊断效率与准确率。Asaoka 等^[26]利用 FNN 学习输入的视野图将前期青光眼与健康眼区分开来,将 AUC 提升至 0.926,明显高于其他的 ML 算法,如随机森林、支持向量机等。基于 CNN 的研究, Li 等^[27]的早期研究中,输入 4012 张模式偏差概率图对青光眼进行分级,并利用 CNN 进行测试、训练、验证,结果 AUC 为 0.876, 优于其他两种青光眼的分类标准,同时准确率也高于青光眼医生与专家,特异性和灵敏度分别为 0.826 和 0.932。在 Li 等^[28]的后续研究中,他们开发了基于手机智能应用程序的 CNN 算法 iGlaucoma,用于诊断从 Humphrey 视野计输出的视野图,在第一阶段测试中诊断准确性高于 6 名参与的眼科医生,在第二阶段的研究中其结果在模式偏差概率图中识别不同模式青光眼的准确度为 0.990, 相应的 AUC、灵敏度和特异性分别为 0.966、0.954 和 0.873, 在区分青光眼和非青光眼视野方面取得了更高的准确性。该项研究成果能够很好地应用于青光眼的临床诊断,并且十分快速准确。

近些年,一种叫做原型分析的无监督算法出现,对视野的缺损模式进行定量分类和独立分析,该方法是与传统统计分析相似的技术,与 CNN 无关。在 Elze 等^[29]的研究中,对 13321 个 Humphrey 视野进行了无监督学习,以识别不同的视野缺损模式,能够检测与 RNFL 损伤相对应的视野模式,得到的结果可以量化青光眼视野缺损的各种亚

型。后续的研究中,能够排除非青光眼视野缺损以及晶状体边缘伪影等因素的干扰,使结果更加准确^[30]。

AI 应用于视野检查能极大地提高青光眼的诊断效率与准确性,利用 FNN、CNN、原型分析等算法,逐步提升对视野的诊断效能,同时克服其他干扰因素,在未来有极大的应用前景。

2.3 OCT 与视野结合 基于 OCT 或视野的单模态 AI 应用取得了一定的进展,同时在 OCT 与视野结合的多模态 AI 应用也初见成效。一系列研究表明,相较于单独在结构或功能上进行 AI 的测试学习,同时在结构与功能上进行 AI 测试学习的诊断效能更好^[31-32]。因此一系列基于 OCT 与视野结合的多模态 AI 研究应运而生。在早期研究中,因其样本太小,通过完整的视野图与 OCT 测得的 RNFL 厚度进行数据训练^[31],虽然提高了诊断效能,但不具有足够的说服力。基于 OCT 与视野配对的数据与研究并不多,在 2020 年 Mariottoni 等^[17]提出了基于 OCT 和视野检查参数的 GON 客观定义与标准,标准中涵盖了完善的整体与局部参数,将结构与功能损伤一一对应。在最新的 Xiong 等^[33]的研究中,开发了一个基于 OCT 与视野配对数据输入的新型 DL 算法,首次在大样本 OCT-视野配对数据上验证了双模态诊断算法相比单模态的优越性,由于 OCT 与视野的互补性,双模态算法能精准地识别青光眼患者,是世界上首次联合功能 (视野) 与结构 (OCT) 的大数据检查, AUC 达到 0.943, 优于同期检测的任一单一模态。

通过对以上 3 种模式的分析发现,基于单模态的 AI 研究已经相对完善与成熟,而基于多模态的 AI 研究还不够成熟。因此在未来, AI 在青光眼诊断的研究需要在多模态算法上深入开拓,因为多模态数据利用了更加完整的检查参数同时更具全面性,利用多模态的数据能对青光眼做出更加精准的诊断。

3 AI 在青光眼预测中的应用

当前 AI 在青光眼的研究主要集中于视神经结构与功能损伤的诊断,而在预测青光眼进展的研究较少^[34]。提前预测青光眼的进展具有很大的临床意义,如能通过眼底照相、OCT、视野检查的数据来预测青光眼后续的进展,患者与临床医生都将从中受益。

在早期青光眼的进展预测中,使用的是卡尔曼滤波模型。在 Schell 等^[35]的研究中,通过对青光眼患者应用卡尔曼滤波模型,发现其比医院的监测系统能更早地预测青光眼的进展,同时预测模型可以通过加入后续的疾病进展数据,再次精准地预测青光眼的后续疾病轨迹。近年来, DL 算法在青光眼进展预测中也有一些研究,以基线视野或 OCT 检查数据为基础,进行 DL 算法的训练,做到预测青光眼的疾病进展。Berchuck 等^[36]开发了一种 DL 算法,输入 29161 个视野报告进行训练,对患者未来 2~4a 的视野模式与变化进行预测并进行随访验证,预测到未来 4a 35% 患者存在疾病进展的可能性。Wen 等^[37]开发了一项能预测未来青光眼视野进展的 DL 算法,通过输入 32443 个 24-2 视野报告与多个视野检测位点,研究结果证明该模型的预测能力明显优于以往的线性模型,能做到预测青

光眼患者未来 5.5a 的视野进展,而预测结果与实际值的平均误差仅为 0.41dB。在 Christopher 等^[38]的研究中,通过输入 OCT 检查的结果,利用 ML 算法从中学习青光眼的结构损伤,预测未来 RNFL 的变化与进展。已有研究表明,通过结合眼压、OCT、视野、眼底照相等检查的数据,寻找其内在联系,建立多模态的数据组合,有望提升对青光眼进展预测的准确性^[39]。

虽然以上研究能通过基线水平预测未来视野与结构损伤进展情况,但是却无法精确地指出疾病的进展在未来哪个准确的时间点出现,这将是未来亟待解决的一个难点。

4 AI 在青光眼应用中的困难与挑战

尽管大量的研究已经证明 AI 技术可应用于青光眼疾病的诊疗,且具有较高的准确性,但这些 AI 模型在临床实施和临床实践中仍面临许多临床和技术的挑战:(1) AI 数据集的数量与质量难以保障。DL 算法是 AI 最具代表性的工具,但其辅助青光眼诊断需要大样本(样本量 > 10000),且需要精确的测试、训练、验证三种数据集的支撑。然而不同地区与机构的检查设备与诊疗水平不同,导致获取并存储大量的有标签的图像集存在一定的困难^[40]。且理想的数据集需要包括临床表现的变化、眼底相机类型、其他诊断相关的检查数据等,导致统一标准的大数据库难以建立。(2) DL 算法的“黑箱”性质阻碍其在临床的发展,它的机制是未知的,也就是 DL 是通过何种特征进行诊断的^[41]。算法内部更具体的机制及每一卷积层的物理含义并不十分明确,无法为临床医生提供诊断依据。DL 算法从训练数据集中推导出结构或功能与疾病相关性的模式,其模式与实际理论可能存在一定的不一致性,在输入多模态数据集时,模式中可能会关联一些与青光眼诊断无关的数据作为参考。(3) 高 AUC 不一定有高的临床价值。DL 算法在小样本的高质量数据集中进行训练测试,容易取得较高的 AUC,但是在大数据集中则相反。同时,不同的 AI 研究不能通过其 AUC 直接比较其研究效能,因为各个研究使用的数据集的患病率、地区、年龄、种族不同。(4) AI 在青光眼诊疗应用中接受度问题。AI 仍在落地起步阶段,通过医疗审批的相关眼科医疗产品极少,普及度较低,导致医生与患者的普遍接受度不高。医生与患者接受 AI 的临床应用需要一个过程^[42]。(5) 长期的在临床使用 AI 可能会导致临床医生的诊断能力下降^[43]。拥有 AI 高准确性的辅助诊断后,可能会导致临床医生还未对患者检查结果进行独立诊断之前,就采纳了 AI 的诊断结果。长此以往会使临床医生对 AI 技术产生依赖性,从而导致临床医生独立思考与诊断的能力下降,间接助长了漏诊误诊率。

5 AI 在青光眼应用中的展望与总结

AI 在青光眼中的诊断能力已经得到了足够的体现,在临床上的研究相对成熟。建立有效的 AI 与眼底照相相结合应用于青光眼筛查模式,再辅以眼压检测,能够大大提高其筛查效率与准确性,能够在各地区广泛展开青光眼的筛查^[44-45]。在未来,由 AI 主导的青光眼筛查模式将具备高准确性、高效率、高效益、低成本等多种优点,而随之各地区的高质量数据库也将建立,高质量的数据库同时能反

哺 AI 进行高质量的训练测试,提高 AI 算法的性能,形成一个良性闭环。随着《中国基于眼底照相的人工智能青光眼辅助筛查系统规范化设计及应用指南》的出台^[16],AI 的青光眼筛查系统将会在未来更加标准与合理,从而逐步实现 AI 青光眼筛查的落地。

在 AI 辅助诊断青光眼方面,单模态 OCT、视野检查的研究逐步完善,但基于多模态数据的研究亟待开拓,以此提高 AI 诊断青光眼的效能与综合性。同时,AI 的泛化能力需要进一步提高,也需要减少无效数据与参数的输入。未来需要探讨出一个合理的标准对不同 AI 在青光眼中的异质性研究来进行比较,需要综合考虑 AUC、性别、年龄、数据集数量、并发症等情况。

AI 在未来青光眼的预测中也是重要的一环。其在青光眼的预测中已经有了一定的进展,在未来将做到精准预测青光眼患者的进展情况。同时在临床患者的个性化治疗中也具有一定的应用前景^[46],收集足够的纵向数据,AI 能够帮助医生进行青光眼患者个性化治疗方案的设计,如个性化的药物疗程或手术建议,通过治疗将患者眼压控制在安全靶眼压。最后通过随访结果调整方案,做到控制疾病的进展,为疾病的预后带来极大的帮助。在未来,AI 将通过其检测大数据集中的特征模式的能力,为患者选择更适合的治疗药物与手术方式,更好地进行青光眼进展的个性化干预与预后。

综上所述,AI 通过与眼底照相、OCT、视野检查等技术相结合,在青光眼的早期筛查、临床诊断、进展预测、个性化治疗与预后等方面均展现了可观的性能,同时也存在一定的局限性。随着科技水平与经济实力的提高,智能化诊疗时代即将到来,AI 在眼科领域将得到普及以推动世界青光眼患病率降低,为青光眼患者带来福音,取得更大的社会效益。

参考文献

- 1 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
- 2 Shigueoka LS, Vasconcellos JPC, Schimiti RB, et al. Automated algorithms combining structure and function outperform general ophthalmologists in diagnosing glaucoma. *PLoS One* 2018; 13(12):e0207784
- 3 Epstein R, Roberts G, Beber G. Parsing the turing test. Springer 2009: 23-65
- 4 Schmidhuber J. Deep learning in neural networks: an overview. *Neural Netw* 2015;61:85-117
- 5 Heijl A, Bengtsson B, Oskarsdottir SE. Prevalence and severity of undetected manifest glaucoma: results from the early manifest glaucoma trial screening. *Ophthalmology* 2013;120(8):1541-1545
- 6 Liang YB, Jiang JH, Ou W, et al. Effect of community screening on the demographic makeup and clinical severity of glaucoma patients receiving care in urban China. *Am J Ophthalmol* 2018;195:1-7
- 7 Ting DSW, Peng L, Varadarajan AV, et al. Deep learning in ophthalmology: the technical and clinical considerations. *Prog Retin Eye Res* 2019;72:100759
- 8 Raumviboonsuk P, Krause J, Chotcomwongse P, et al. Deep learning versus human graders for classifying diabetic retinopathy severity in a nationwide screening program. *NPJ Digit Med* 2019;2:25
- 9 Li ZX, He YF, 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

10 刘含若, 张悦, 王宁利. 人工智能在青光眼领域的应用前景重点在于筛查还是预测. *中华眼科杂志* 2021;57(3):191-193

11 张悦, 初春燕, 余双, 等. 人工智能应用于青光眼临床筛查及卫生效益分析. *现代生物医学进展* 2020;20(10):1868-1872

12 Parrish RK, Schiffman JC, Feuer WJ, et al. Test - retest reproducibility of optic disk deterioration detected from stereophotographs by masked graders. *Am J Ophthalmol* 2005;140(4):762-764

13 Li F, Yan L, Wang YG, et al. Deep learning - based automated detection of glaucomatous optic neuropathy on color fundus photographs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258(4):851-867

14 Liu HR, Li L, Wormstone IM, et al. Development and validation of a deep learning system to detect glaucomatous optic neuropathy using fundus photographs. *JAMA Ophthalmol* 2019;137(12):1353-1360

15 Medeiros FA, Jammal AA, Thompson AC. From machine to machine: an OCT-trained deep learning algorithm for objective quantification of glaucomatous damage in fundus photographs. *Ophthalmology* 2019;126(4):513-521

16 中华医学会眼科学分会青光眼学组, 中国医学装备协会眼科人工智能学组. 中国基于眼底照相的人工智能青光眼辅助筛查系统规范化设计及应用指南(2020年). *中华眼科杂志* 2020;56(6):423-432

17 Mariottoni EB, Jammal AA, Berchuck SI, et al. An objective structural and functional reference standard in glaucoma. *Sci Rep* 2021;11(1):1752

18 Asaoka R, Murata H, Hirasawa K, et al. Using deep learning and transfer learning to accurately diagnose early - onset glaucoma from macular optical coherence tomography images. *Am J Ophthalmol* 2019;198:136-145

19 Lee J, Kim YK, Park KH, et al. Diagnosing glaucoma with spectral-domain optical coherence tomography using deep learning classifier. *J Glaucoma* 2020;29(4):287-294

20 Mariottoni EB, Jammal AA, Urata CN, et al. Quantification of retinal nerve fibre layer thickness on optical coherence tomography with a deep learning segmentation-free approach. *Sci Rep* 2020;10(1):402

21 Thompson AC, Jammal AA, Berchuck SI, et al. Assessment of a segmentation-free deep learning algorithm for diagnosing glaucoma from optical coherence tomography scans. *JAMA Ophthalmol* 2020;138(4):333-339

22 Fu HZ, Garvin MK, MacGillivray T, et al. *Ophthalmic Medical Image Analysis*. Springer 2019;52-59

23 Maetschke S, Antony B, Ishikawa H, et al. A feature agnostic approach for glaucoma detection in OCT volumes. *PLoS One* 2019;14(7):e0219126

24 Ran AR, Cheung CY, Wang X, et al. Detection of glaucomatous optic neuropathy with spectral - domain optical coherence tomography: a retrospective training and validation deep-learning analysis. *Lancet Digit Health* 2019;1(4):e172-e182

25 Devalla SK, Pham TH, Panda SK, et al. Towards label-free 3D segmentation of optical coherence tomography images of the optic nerve head using deep learning. *Biomed Opt Express* 2020;11(11):6356-6378

26 Asaoka R, Murata H, Iwase A, et al. Detecting preperimetric glaucoma with standard automated perimetry using a deep learning classifier. *Ophthalmology* 2016;123(9):1974-1980

27 Li F, Wang Z, Qu GX, et al. Automatic differentiation of Glaucoma visual field from non-glaucoma visual field using deep convolutional neural network. *BMC Med Imaging* 2018;18(1):35

28 Li F, Song DP, Chen H, et al. Development and clinical deployment of a smartphone-based visual field deep learning system for glaucoma

detection. *NPJ Digit Med* 2020;3:123

29 Elze T, Pasquale LR, Shen LQ, et al. Patterns of functional vision loss in glaucoma determined with archetypal analysis. *J R Soc Interface* 2015;12(103):20141118

30 Wang MY, Shen LQ, Pasquale LR, et al. An artificial intelligence approach to detect visual field progression in glaucoma based on spatial pattern analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(1):365-375

31 Bowd C, Hao JC, Tavares IM, et al. Bayesian machine learning classifiers for combining structural and functional measurements to classify healthy and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(3):945-953

32 Mursch - Edlmayr AS, Ng WS, Diniz - Filho A, et al. Artificial intelligence algorithms to diagnose glaucoma and detect glaucoma progression: translation to clinical practice. *Transl Vis Sci Technol* 2020;9(2):55

33 Xiong J, Li F, Song DP, et al. Multimodal machine learning using visual fields and peripapillary circular OCT scans in detection of glaucomatous optic neuropathy. *Ophthalmology* 2022;129(2):171-180

34 Phene S, Dunn RC, Hammel N, et al. Deep learning and glaucoma specialists: the relative importance of optic disc features to predict glaucoma referral in fundus photographs. *Ophthalmology* 2019;126(12):1627-1639

35 Schell GJ, Lavieri MS, Helm JE, et al. Using filtered forecasting techniques to determine personalized monitoring schedules for patients with open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2014;121(8):1539-1546

36 Berchuck SI, Mukherjee S, Medeiros FA. Estimating rates of progression and predicting future visual fields in glaucoma using a deep variational autoencoder. *Sci Rep* 2019;9(1):18113

37 Wen JC, Lee CS, Keane PA, et al. Forecasting future Humphrey Visual Fields using deep learning. *PLoS One* 2019;14(4):e0214875

38 Christopher M, Belghith A, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer features identified by unsupervised machine learning on optical coherence tomography scans predict glaucoma progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(7):2748-2756

39 Daneshvar R, Yarmohammadi A, Alizadeh R, et al. Prediction of glaucoma progression with structural parameters: comparison of optical coherence tomography and clinical disc parameters. *Am J Ophthalmol* 2019;208:19-29

40 Zhao M, Jiang Y. Great expectations and challenges of artificial intelligence in the screening of diabetic retinopathy. *Eye* 2020;34(3):418-419

41 Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, et al. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol* 2019;103(2):167-175

42 Keel S, Lee PY, Scheetz J, et al. Feasibility and patient acceptability of a novel artificial intelligence - based screening model for diabetic retinopathy at endocrinology outpatient services: a pilot study. *Sci Rep* 2018;8(1):4330

43 Campbell CG, Ting DSW, Keane PA, et al. The potential application of artificial intelligence for diagnosis and management of glaucoma in adults. *Br Med Bull* 2020;134(1):21-33

44 Armstrong GW, Lorch AC. A(eye): a review of current applications of artificial intelligence and machine learning in ophthalmology. *Int Ophthalmol Clin* 2020;60(1):57-71

45 Girard MJA, Schmetterer L. Artificial intelligence and deep learning in glaucoma: current state and future prospects. *Prog Brain Res* 2020;257:37-64

46 Consejo A, Melcer T, Rozema JJ. Introduction to machine learning for ophthalmologists. *Semin Ophthalmol* 2019;34(1):19-41