

基于深度学习算法的前房角超声生物显微镜图像自动评估系统

蒋维艳, 颜瑜琳, 程思敏, 杨燕宁

引用: 蒋维艳, 颜瑜琳, 程思敏, 等. 基于深度学习算法的前房角超声生物显微镜图像自动评估系统. 国际眼科杂志 2023; 23(5):833-842

基金项目: 湖北省重点研发计划项目 (No.2020BCB055)

作者单位: (430060) 中国湖北省武汉市, 武汉大学人民医院眼科中心

作者简介: 蒋维艳, 武汉大学在读硕士研究生, 研究方向: 眼表及角膜疾病。

通讯作者: 杨燕宁, 博士后, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 眼表及角膜疾病. ophyyn@163.com

收稿日期: 2022-12-29 修回日期: 2023-04-10

摘要

目的: 探讨一种基于深度学习算法的前房角 (ACA) 超声生物显微镜 (UBM) 图像分析系统的临床应用价值。

方法: 收集 2021-01/2022-06 于武汉大学人民医院眼科中心进行 UBM 检查的受试者 675 名 1130 眼的 UBM 图像 4196 张构建图像数据集。采用 Unet++ 网络对 ACA 组织自动分割, 并开发一种支持向量机 (SVM) 算法对房角开闭状态进行自动分类, 同时开发一种自动定位巩膜突、测量 ACA 参数的算法。另选取黄石爱尔眼科医院的受试者 127 名 221 眼的 UBM 图像 631 张和武汉大学中南医院的受试者 188 名 257 眼的 UBM 图像 594 张评估该系统在不同环境下的性能。

结果: 本研究构建的分析系统对房角开闭状态识别的准确度为 95.71%; ACA 角度参数测量值的组内相关系数 (ICC) 均大于 0.960, ACA 厚度参数测量值的 ICC 均大于等于 0.884, 且该系统对 ACA 参数的准确测量部分依赖于巩膜突的准确定位。

结论: 本研究构建的智能分析系统能够准确有效地自动评估 ACA 图像, 是一种有潜力的快速识别 ACA 结构的筛查工具。

关键词: 眼科超声生物显微镜; 人工智能; 深度学习; 原发性闭角型青光眼; 前房角; 巩膜突

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.5.23

Automatic evaluation system for ultrasound biomicroscopy images of anterior chamber angle based on deep learning algorithm

Wei-Yan Jiang, Yu-Lin Yan, Si-Min Cheng, Yan-Ning Yang

Foundation item: The Key Research and Development Program of

Hubei Province (No.2020BCB055)

Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: Yan - Ning Yang, Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China. ophyyn@163.com

Received:2022-12-29 Accepted:2023-04-10

Abstract

• **AIM:** To explore the clinical application value of analysis system for ultrasound biomicroscopy (UBM) images of anterior chamber angle (ACA) based on deep learning algorithm.

• **METHODS:** A total of 4 196 UBM images were obtained from 675 patients (1 130 eyes) at the Eye Center of Renmin Hospital of Wuhan University from January 2021 to June 2022 were collected to build an image dataset. Using Unet++ network to automatically segment ACA tissue, a support vector machine (SVM) algorithm was developed to automatically classify opening and closing of chamber angle, and an algorithm to automatically locate the sclera spur and measure ACA parameters was developed. Furthermore, a total of 631 UBM images of 127 subjects (221 eyes) at Huangshi Aier Eye Hospital and 594 UBM images of 188 subjects (257 eyes) at Zhongnan Hospital of Wuhan University were selected to evaluate the performance of the system under different environments.

• **RESULTS:** The accuracy of the analysis system constructed in this study for chamber angle opening and closing was 95.71%. The intra-class correlation coefficient (ICC) values of all ACA angle parameters were greater than 0.960. ICC values of all ACA thickness parameters were greater than 0.884. The accurate measurement of ACA parameters depended in part on the accurate location of the scleral spur.

• **CONCLUSION:** The intelligent analysis system constructed in this study can accurately and effectively evaluate ACA images automatically and is a potential screening tool for the rapid identification of ACA structures.

• **KEYWORDS:** ophthalmic ultrasound biomicroscopy; artificial intelligence; deep learning; primary angle - closure glaucoma; anterior chamber angle; scleral spur

Citation: Jiang WY, Yan YL, Cheng SM, et al. Automatic evaluation system for ultrasound biomicroscopy images of anterior chamber angle based on deep learning algorithm. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(5):833-842

0 引言

青光眼是全球第二大失明原因,也是不可逆性失明的首要原因^[1]。原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma, PACG)占全球双侧青光眼盲的50%。到2040年,全球PACG患者的数量将比2013年增加58.4%,达到3200万人^[2-4]。PACG是眼部解剖结构异常导致房角结构狭窄,前房角关闭,房水流出受阻,眼压持续升高所致^[5]。此外,PACG通常表现为急性,患者大多无症状,直到房角关闭发作。因此,早期发现房角关闭是防止永久性视力丧失的有效措施^[6]。传统的房角关闭生物风险因素主要包括女性、中国人、短眼轴、浅前房以及大且厚的晶状体^[7];最近研究证明,周边虹膜增厚,虹膜向前膨隆会增加房角闭合的风险^[8-11]。因此,观察前房角(anterior chamber angle, ACA)解剖形态对于检测房角关闭和评估关闭风险至关重要^[12]。ACA评估的参考临床标准是房角镜检查,但房角镜检查是主观的、定性的、可重复性低,取决于检查医生的临床经验^[13]。前房角镜等检查方法的主观性导致了对客观成像方法的探索,超声生物显微镜(ultrasound biomicroscopy, UBM)具有较高的分辨率^[14],也是目前能够显示虹膜后结构形态和进行定量测量的眼前节影像学手段之一^[15-16]。但是,鉴于临床UBM检查基数大,UBM图像评估需要经验丰富的医生且判断结果主观性高、耗时长,提高UBM图像在PACG中的诊断效率和准确度,减轻医疗负担是目前需要解决的问题。

近年来,人工智能(artificial intelligence, AI)在眼科领域迅速发展,包括糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性、青光眼和早产儿视网膜病变^[17-19];最近,有研究报道了基于人工智能的房角开闭状态的自动检测和巩膜突的自动定位系统的开发^[20-21]。然而,为了减少ACA组织的标记和自动分割的难度,既往研究中角膜、巩膜、虹膜和睫状体在UBM图像中经常被标记为一个类别;对ACA组织区域进行细致自动分割的模型较少,在UBM图像中测量ACA相关参数的研究较少。因此,本研究基于UBM图像,通过卷积神经网络(convolutional neural networks, CNNs)深度学习建立自动识别分割结膜、巩膜及角巩缘区域、虹膜区域、睫状体区域,自动识别房角开闭状态,建立不依赖于人为标记的全自动巩膜突定位和自动测量ACA参数系统,旨在探索出能够快速、准确地测量和评估UBM图像的方法,以减轻社会和医疗负担,为PACG的早期诊断提供依据。

1 资料和方法

1.1 资料

1.1.1 UBM 图像收集 采用诊断试验性研究方法,回顾性收集2021-01/2022-06于武汉大学人民医院眼科中心应用眼科超声显微镜(SW-2100,天津索维公司)进行检查的眼科UBM图像以及受试者的年龄、性别、临床诊断。眼科超声显微镜检查包括全景模式(超声探头频率为35MHz,扫描范围15.25mm×9.50mm)、半景模式(超声探头频率为50MHz,扫描范围9.75mm×6.00mm),所有图像均由同一位工作经验20a以上的资深眼科技师采集,操作时严格按照规范进行检测,收集的图像均为BMP格式,1.91Mb以上,1024×655像素。本研究经武汉大学人民医院伦理委员会审核通过(No. WDRY-2022-K109),所有操

作均遵循《赫尔辛基宣言》。由于本研究是一项回顾性研究,并使用脱敏UBM图像,因此无需受试者知情同意。

1.1.2 UBM 图像筛选及分类 收集的图像均由专业眼科医生进行筛选,剔除ACA组织显影不清晰,伪影,虹膜变形延长,虹膜根部离断、虹膜萎缩、药物性瞳孔散大等不合格图像,最终获得受试者675名1130眼的UBM图像4196张,其中闭角(前房角关闭)图像1724张,非闭角(前房角开放或前房角狭窄)图像2472张,每张图像仅包含一侧前房角,按照3:1的比例随机设置训练集和测试集。另选取黄石爱尔眼科医院的受试者127名221眼的UBM图像631张做外部数据集(一)(眼科超声显微镜,SW-3200,天津索维公司),武汉大学中南医院的受试者188名257眼的UBM图像594张做外部数据集(二)(眼科超声显微镜,SW-2100,天津索维公司),评估该系统在不同环境下的性能,不同数据集分类数据见表1、2。

1.2 方法

1.2.1 UBM 图像的标记 每幅图像初始均由2名3a以上临床工作经验的眼科医师手动独立标记,利用VCG IMAGE Annotator图像标记软件(版本号2.0.0),根据ACA解剖形态学关系以及各组织在UBM图像中的表现^[22-23],标记结膜、巩膜及角巩缘区域、虹膜区域、睫状体区域(图1)、巩膜突(图2),以标记位置的平均值作为参考标准,由第3位更高年资的眼科医师进行检查并校正。此外,每幅图像初始均由2名3a以上临床工作经验的眼科医师标记房角开闭状态(闭角或非闭角),若虹膜接触小梁网,则定义为前房角关闭^[5],标记结果出现分歧时由第3位更高年资的眼科医师判定,获得最终的标记结果。

1.2.2 深度学习卷积神经网络模型的建立

1.2.2.1 UBM 图像大小识别及建立分割模型 眼科超声显微镜具有两种成像模式,即全景模式和半景模式。为实现模型在不同成像模式下的适用性,编写Python图像处理程序,自动识别UBM图像下方固定坐标轴固定坐标值(0.25mm)的像素值,并自动将所有后续参数从像素值转换为数值(图3);采用Unet++模型^[24-25]分割结膜、巩膜及角巩缘区域、虹膜区域、睫状体区域。

1.2.2.2 房角开闭状态的分类 既往研究采用多种算法构建房角分类模型,通过支持向量机(support vector machine, SVM)算法构建的模型预测性能最优^[26-28],本研究通过测试集评估模型性能。

1.2.2.3 巩膜突的自动定位 通过编写Python图像处理程序,依据上述巩膜突的解剖位置以及解剖形态学关系,以睫状体止点及止点处巩膜向角膜移行500μm的范围内标定巩膜相对最厚处为深度学习模型定位巩膜突(deep learning located scleral spur, DLLSS)。

1.2.2.4 ACA 参数的量化 (1)ACA角度参数:用于定量评估UBM图像中ACA的角度参数包括小梁虹膜夹角(trabecular-iris angle, TIA)、房角开放距离(angle-opening

表1 收集数据基线信息

数据集	图像(张)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)
训练集	3147	57.69±15.39
内部测试集	1049	55.31±14.52
外部数据集(一)	631	58.65±16.39
外部数据集(二)	594	59.91±14.76

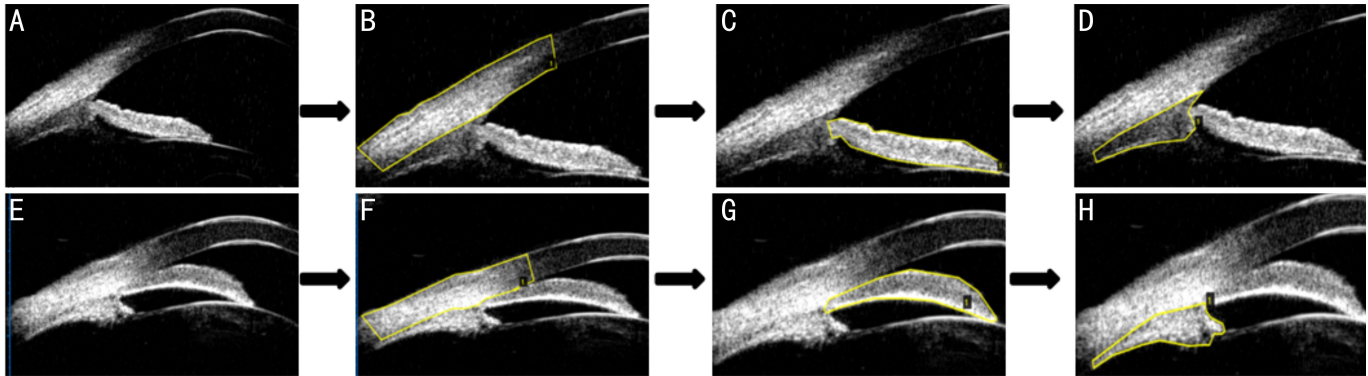


图1 人工标记的ACA结构UBM图像 A~D:非闭角图像;E~H:闭角图像。A、E为原始图像;B、F黄框内为标记的结膜、巩膜、角巩膜缘区域;C、G黄框内为标记的虹膜区域;D、H黄框内为标记的睫状体区域。

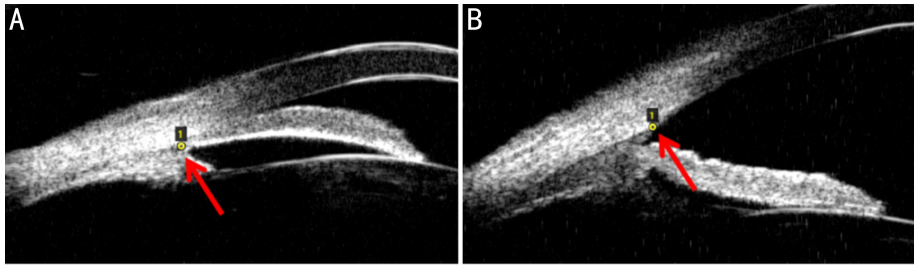


图2 人工标记的巩膜突位置 A:闭角图像;B:非闭角图像。红色箭头指向黄色圆圈示人工标记的巩膜突位置。

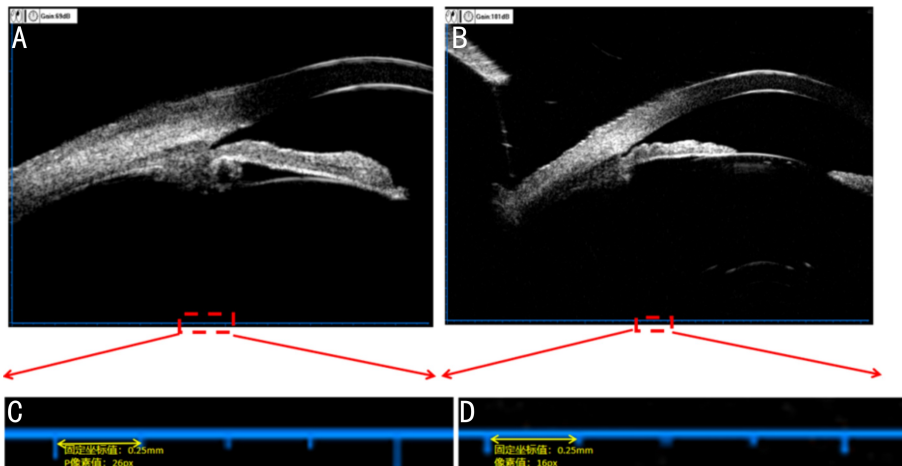


图3 UBM图像大小转换示意图 A:半景模式图像,每一小格的坐标值为0.25mm,代表26px;B:全景模式图像,每一小格的坐标值为0.25mm,代表16px;C、D:模型识别示意图,模型自动识别下方固定坐标轴固定坐标值(0.25mm)并自动识别计算坐标值对应像素值大小(黄色双箭头长度所占的像素值),将图像自动分为半景模式图像(C:像素值为26px)或全景模式图像(D:像素值为16px)。

表2 收集数据数量及分布

数据集	分割模型	房角开闭状态		巩膜突自动定位及ACA参数自动测量	
		闭角	非闭角	闭角	非闭角
训练集	1236	1293	1854	-	-
内部测试集	412	431	618	404	436
外部数据集(一)	-	227	404	215	326
外部数据集(二)	-	217	377	190	307

张

distance, AOD)、房角隐窝面积(angle recess area, ARA)、虹膜小梁间隙(trabecular iris space area, TISA)。UBM图像分析中,基于500、750 μ m前巩膜突的角度参数测量已广泛用于临床实践^[29-30]。通过编写Python图像处理程序,基于2个半径的圆,确定圆与角膜内表面的交点,通过垂直于角膜内表面的交点画一条直线,确定交于虹膜前表面的交点,自动计算ACA角度参数。(2)ACA厚度参数:用于定量评估UBM图像中ACA厚度的主要参数包括虹膜

周边部、中周部、中央部平均厚度、巩膜突前500 μ m处虹膜厚度及角膜厚度^[30-31]。本研究尚未对角巩缘处结膜、巩膜、角膜进行进一步分割识别,为避免结膜及角巩膜缘不定性组织对角膜厚度测量的干扰,模型以巩膜突前500 μ m处角膜,即透明角膜作为测量指标。通过编写Python图像处理程序,基于虹膜长度将虹膜分为三等分,计算每一部分平均厚度,并基于半径500 μ m的圆,确定圆与角膜内表面及虹膜前表面的交点,通过垂直于两交点画

两条直线,确定交于角膜外表面和虹膜后表面的交点,自动计算 ACA 厚度参数。

1.2.3 模型训练流程 通过深度卷积网络 (deep convolutional neural network, DCNN) 1、DCNN2、DCNN3 将 UBM 图像中结膜、巩膜及角巩缘区域、虹膜区域、睫状体区域分别进行分割,SVM 将分割后的 UBM 图像分类为闭角和非闭角,识别为闭角和非闭角的 UBM 图像;通过 Python 图像处理程序自动定位巩膜突,并计算 ACA 参数 (图 4)。计算机算法使用 Python (3.6.5 版) 编写,开源 Keras 库 (2.2.5 版) 和 Tensor Flow 库 (1.12.2 版) 作为后端,使用具有 1 个 NVIDIA Geforce RTX 2080 (GPU 内存 8GB) 的服务器训练模型。

1.2.4 模型性能评估 采用内部测试数据集 (武汉大学人民医院)、外部数据集 (一) (黄石爱尔眼科医院)、武外部数据集 (二) (武汉大学中南医院) 对该模型的性能进行评价。

统计学分析:采用 SPSS 25.0 统计学软件进行统计分析。采用交并比 (mean intersection over union, mIoU) 和 mean Dice (mDice) 系数评估分割模型性能。将模型用于测试集图像诊断,采用准确度、灵敏度、特异度、阳性预测值 (positive predictive value, PPV)、阴性预测值 (negative predictive value, NPV)、受试者工作特征 (receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线及曲线下面积 (area under curve, AUC) 评估房角开闭状态分类模型的性能。计算 DLLSS 和人工标记巩膜突 (manually plotted scleral spur, MPSS) 之间的欧氏距离 (Euclid distance, ED) 评估巩膜突定位模型的性能,并采用 Kruskal-Wallis *H* 检验评估各数据集间巩膜突定位误差的差异。以 MPSS 测量结果为参

考标准,计算以 DLLSS 与 MPSS 测量的 ACA 参数的平均相对误差 (average relative error, ARE)、组内相关系数 (intraclass correlation coefficient, ICC) 及一致性限度 (limits of agreement, LoA) 评估 MPSS 与 DLLSS 之间 ACA 参数测量的一致性。通过线性回归评估巩膜突定位误差对 ACA 参数测量的影响。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 分割模型性能评估 计算机模型 DCNN1、DCNN2、DCNN3 对内部测试集中 412 张图像进行结膜、巩膜及角巩缘区域、虹膜区域、睫状体区域的标记结果与人工标记结果几乎相同 (表 3)。

2.2 房角开闭状态分类模型性能评估 计算机 SVM 模型对房角开闭状态识别,内部测试集的准确度为 95.71%,灵敏度为 96.13%,特异度为 98.38%,PPV 为 97.54%,NPV 为 94.70%;外部数据集 (一) 的准确度为 92.76%,灵敏度为 82.02%,特异度为 98.94%,PPV 为 97.80%,NPV 为 90.53%;外部数据集 (二) 的准确度为 95.40%,灵敏度为 87.67%,特异度为 99.75%,PPV 为 99.50%,NPV 为 93.50%,混淆矩阵见图 5。内部测试集、外部数据集 (一)、外部数据集 (二) 的 AUC 分别为 0.98、0.99、0.98,ROC 曲线见图 6。

表 3 分割模型性能

ACA 组织	mIoU	mDice
结膜、巩膜及角巩缘区域	0.824	0.902
虹膜区域	0.872	0.931
睫状体区域	0.774	0.871

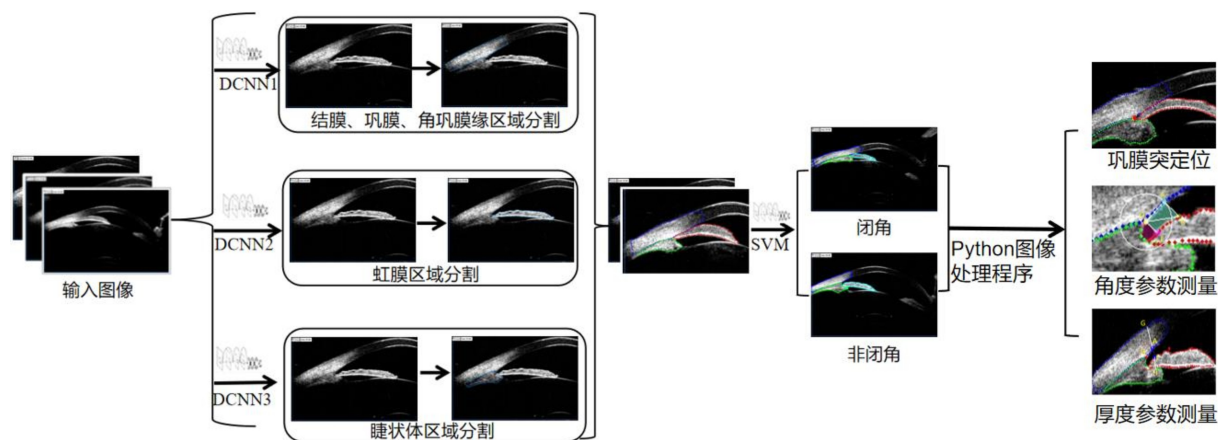


图 4 模型训练流程图。

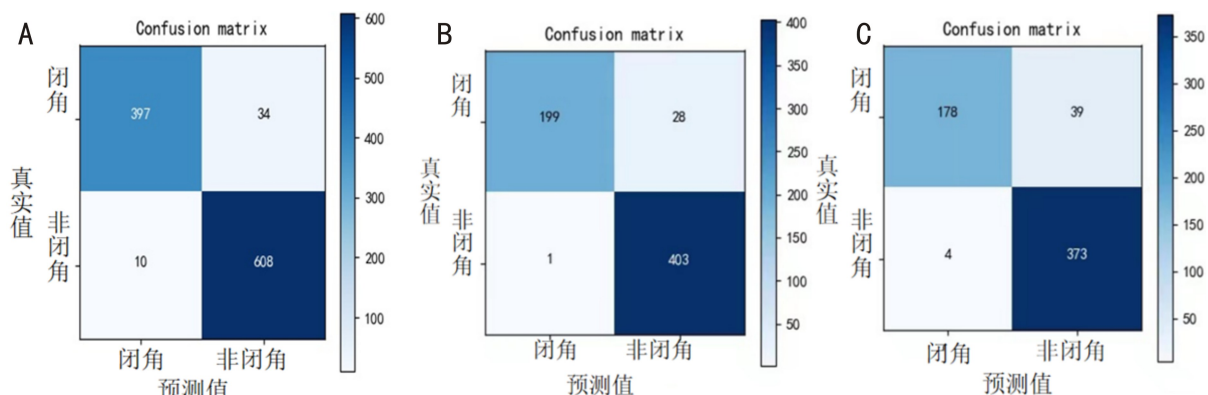


图 5 房角开闭状态分类模型在各测试集中的混淆矩阵 A:内部测试集;B:外部数据集 (一);C:外部数据集 (二)。

2.3 巩膜突定位模型性能评估 以 MPSS 的坐标作为参考标准,MPSS 与 DLLSS 之间的欧氏距离及其分布情况见表 4。不同数据集巩膜突定位误差比较,差异有统计学意义($H=93.040, P<0.001$);不同闭角数据集巩膜突定位误差两两比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),不同非闭角数据集巩膜突定位误差两两比较,部分差异有统计学意义($P<0.05$),不同闭角和非闭角数据集巩膜突定位误差两两比较,部分差异有统计学意义($P<0.05$)。不同欧式距离的代表性图像见图 7。

2.4 非闭角图像 ACA 角度参数的量化评估 各非闭角数据集图像 ACA 角度参数的量化中,MPSS 与 DLLSS 的角度测量值之间的误差较小,模型对 TIA、AOD、ARA、TISA 等 ACA 角度参数的自动测量与人工测量的吻合度高。内部测试集中,ACA 角度参数测量值的 ICC 均大于 0.960, TIA、TISA 测量值的 ICC 均大于 0.980;外部数据集也展现了相似的高吻合度,见表 5。不同 ACA 角度宽度下巩膜突前 500 μm 处 ACA 角度参数的测量结果见图 8。

2.5 ACA 厚度参数的量化评估 各数据集 ACA 厚度参数的量化中,模型对 IT500、Thick-cor 等 ACA 厚度参数的自动测量与人工测量的吻合度高。内部测试集中,除内部闭角测试集图像 IT500 的测量值 ICC 为 0.884,余内部测试集中,ACA 厚度参数测量值的 ICC 均大于等于 0.925;各外部数据集也展现了相似的高吻合度,见表 6。不同房角开闭状态下 ACA 厚度参数的测量结果见图 9。

2.6 巩膜突的定位误差对 ACA 参数测量的影响 线性回归分析显示,巩膜突的定位误差与 ACA 参数的绝对误差呈正线性相关。内部测试集中,TIA750 与 ARA750 的测量值误差受巩膜突定位误差的影响最大,决定系数(R^2)分别为 0.286、0.286,TISA500、AOD500 的测量值误差受巩膜突定位误差的影响最小, R^2 分别为 0.063、0.061;内部测试集中,ACA 厚度参数测量值的误差受巩膜突自动定位误差的影响小, R^2 均小于 0.100;外部测试集中存在相似的相关性,见表 7、8。

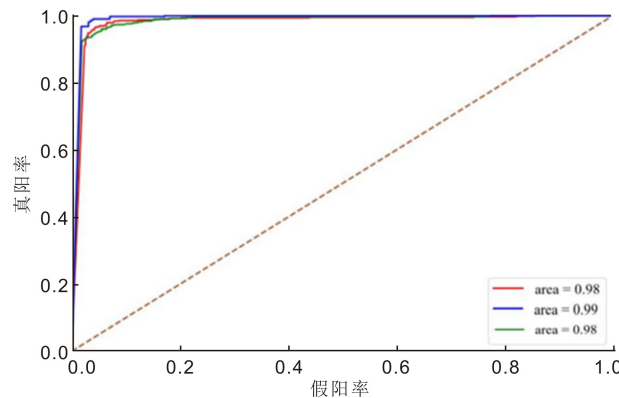


图 6 房角开闭状态分类模型在各数据集集中的 ROC 曲线 红色曲线为内部测试集结果;蓝色曲线为外部数据集(一)结果;绿色曲线为外部数据集(二)结果。

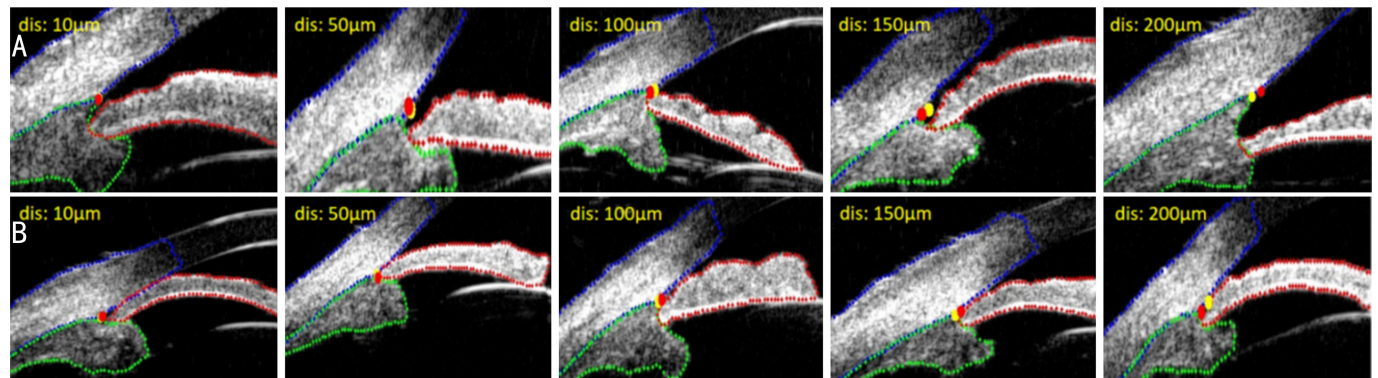


图 7 MPSS 与 DLLSS 之间不同欧式距离的代表性 UBM 图像 A:非闭角图像;B:闭角图像。红色圆点代表人工标记的巩膜突位置;黄色圆点代表深度学习系统自动定位的巩膜突位置;dis 表示欧式距离。

表 4 不同数据集 MPSS 与 DLLSS 之间的欧氏距离及其分布情况

数据集	ED	ED $\leq 10\mu\text{m}$	ED $\leq 50\mu\text{m}$	ED $\leq 100\mu\text{m}$	ED $\leq 150\mu\text{m}$	ED $\leq 200\mu\text{m}$
	[$M(P_{25}, P_{75}), \mu\text{m}$]	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
内部闭角测试集	79.10(49.40, 140.40)	0.50	28.96	61.39	78.71	90.84
内部非闭角测试集	62.50(34.90, 93.15) ^b	1.83	42.43	79.82	92.43	97.94
外部闭角数据集(一)	95.20(56.10, 147.10) ^d	1.40	20.47	53.95	76.28	88.84
外部非闭角数据集(一)	86.25(51.80, 120.50) ^d	2.76	23.93	57.06	86.81	96.63
外部闭角数据集(二)	98.45(56.10, 151.25) ^d	2.11	23.68	52.63	75.26	87.37
外部非闭角数据集(二)	68.00(43.00, 109.60) ^{a, f, h}	2.61	33.88	70.64	87.30	95.11

注:^a $P<0.05$,^b $P<0.01$ vs 内部闭角测试集;^d $P<0.01$ vs 内部非闭角测试集;^f $P<0.01$ vs 外部闭角数据集(一);^h $P<0.01$ vs 外部闭角数据集(二)。

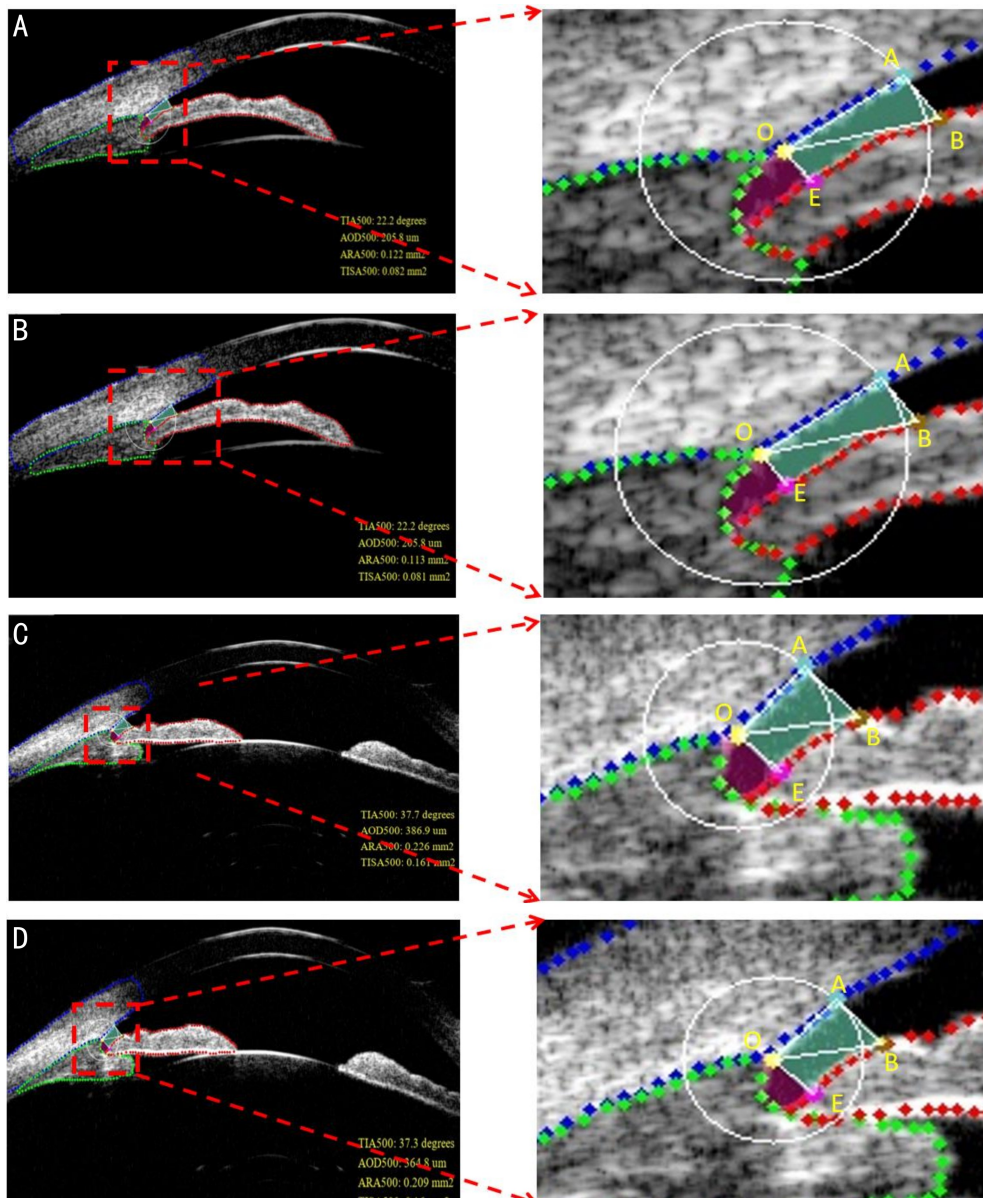


图8 不同角度宽度下巩膜突前500 μm 处ACA角度参数的测量结果 A、B:前房角狭窄的UBM图像测量结果,A为DLSS测量结果,B为MPSS测量结果;C、D:前房角开放的UBM图像测量结果,C为DLSS测量结果,D为MPSS测量结果。TIA500:距离巩膜突500 μm 处小梁虹膜夹角,即 $\angle\text{AOB}$ 的角度大小;AOD500:距离巩膜突500 μm 处房角开放距离,即AB的长度;TISA500:距离巩膜突500 μm 处虹膜小梁间隙,即蓝色区域面积;ARA500:距离巩膜突500 μm 处房角隐窝面积,即蓝色和紫色区域面积之和;点O为巩膜突位置;白色圆圈代表以点O为圆心,半径为500 μm 的圆;点E是垂直于角膜内表面的直线经过点O与虹膜前表面的交点;点A为圆与角膜内表面的交点;点B为垂直于角膜内表面的一条穿过点A与虹膜前表面的直线的交点。

3 讨论

目前,国际上也有一些研究进行ACA自动评估系统的开发,如UBM Pro(美国,Paradigm Medical公司)一个基于UBM图像的ACA量化程序^[32];Lin等^[33]开发了基于UBM图像测量角度参数和虹膜参数的软件。这些半自动化的方法均不可避免地存在操作者的主观性,不同的操作者可以使用不同的标准定位参考点,且即使在相同的定位标准下,由于图像分辨率和对比度的限制,也会出现一些定位误差。本研究开发并评估了一种使用深度学习算法的系统用于ACA的自动评估。结果表明,该人工智能系统可自动识别、分割UBM图像中结膜、巩膜及角巩缘区域、虹膜区域、睫状体区域,模型训练效果较好;模型自动识别分割ACA组织区域具有相当高的准确性;同时,该系统能够将UBM图像自动分类为闭角(虹膜小梁接触)和非闭角图像,并自动定位巩膜突以及自

动测量ACA参数。本研究构建的基于深度学习算法的ACA自动评估系统是全自动化的,无需任何手动干预。这种ACA自动评估系统有助于推动原发性房角关闭性疾病(primary angle-closure disease, PACD)智能诊断系统的发展,并拓宽UBM成像在PACD的临床护理和科学研究中的应用。

本研究开发的房角开闭状态分类模型,以人工标记的分类结果为参考标准,在内部测试集中准确率为95.71%,灵敏度为96.13%,AUC为0.98,并在不同医院的UBM设备展示了相似的准确率(92.76%、95.40%)。既往研究中,Wang等^[20]开发的模型对UBM图像进行闭角和非闭角分类的准确率为98.18%,灵敏度为98.74%;Li等^[34]报道的模型可以实现对眼前节光相干断层扫描(anterior segment optical coherence tomography, AS-OCT)图像的高精度分类,将图像分为房角关闭、房角狭窄、房角开放,总体灵敏

表 5 MPSS 与 DLLSS 之间 ACA 角度参数测量的一致性分析

角度参数	数据集(非闭角)	ARE(%)	ICC(95%CI)	Mean Difference(LoA)
TIA500(°)	内部测试集	8.260	0.985(0.980~0.988)	0.719(-4.485~5.924)
	外部数据集(一)	9.778	0.967(0.874~0.986)	1.347(-3.484~6.179)
	外部数据集(二)	10.211	0.972(0.949~0.983)	1.486(-4.614~7.586)
TIA750(°)	内部测试集	7.667	0.989(0.984~0.992)	0.678(-3.485~4.842)
	外部数据集(一)	8.329	0.976(0.865~0.991)	1.175(-2.554~4.903)
	外部数据集(二)	9.178	0.979(0.955~0.988)	1.378(-3.504~6.258)
AOD500(μm)	内部测试集	9.636	0.989(0.986~0.992)	9.800(-62.933~82.533)
	外部数据集(一)	11.644	0.968(0.863~0.986)	31.552(-44.439~107.544)
	外部数据集(二)	12.087	0.976(0.956~0.985)	20.550(-65.049~106.149)
AOD750(μm)	内部测试集	8.741	0.992(0.988~0.994)	13.442(-61.770~88.655)
	外部数据集(一)	9.812	0.975(0.866~0.990)	37.368(-44.468~119.204)
	外部数据集(二)	10.339	0.982(0.959~0.990)	25.920(-64.416~116.255)
ARA500(mm ²)	内部测试集	14.937	0.964(0.953~0.973)	0.008(-0.048~0.064)
	外部数据集(一)	17.274	0.887(0.610~0.950)	0.014(-0.035~0.063)
	外部数据集(二)	14.454	0.937(0.839~0.967)	0.017(-0.035~0.068)
ARA750(mm ²)	内部测试集	11.212	0.977(0.969~0.983)	0.011(-0.058~0.079)
	外部数据集(一)	14.141	0.933(0.703~0.973)	0.019(-0.042~0.080)
	外部数据集(二)	11.735	0.963(0.890~0.982)	0.022(-0.041~0.085)
TISA500(mm ²)	内部测试集	7.921	0.984(0.980~0.988)	0.004(-0.026~0.034)
	外部数据集(一)	11.034	0.942(0.804~0.973)	0.008(-0.021~0.037)
	外部数据集(二)	9.634	0.964(0.942~0.976)	0.008(-0.028~0.043)
TISA750(mm ²)	内部测试集	6.992	0.989(0.984~0.992)	0.007(-0.035~0.049)
	外部数据集(一)	9.671	0.963(0.814~0.985)	0.012(-0.028~0.053)
	外部数据集(二)	8.484	0.977(0.954~0.987)	0.013(-0.035~0.061)

注:TIA500:距离巩膜突 500μm 处小梁虹膜夹角;AOD500:距离巩膜突 500μm 处房角开放距离;ARA500:距离巩膜突 500μm 处房角隐窝面积;TISA500:距离巩膜突 500μm 处虹膜小梁间隙;TIA750:距离巩膜突 750μm 处小梁虹膜夹角;AOD750:距离巩膜突 750μm 处房角开放距离;ARA750:距离巩膜突 750μm 处房角隐窝面积;TISA750:距离巩膜突 750μm 处虹膜小梁间隙。

表 6 MPSS 与 DLLSS 之间 ACA 厚度参数测量的一致性分析

厚度参数(μm)	数据集	ARE(%)	ICC(95%CI)	Mean Difference(LoA)
IT500	内部非闭角测试集	5.076	0.925(0.898~0.943)	8.793(-46.836~64.422)
	外部非闭角数据集(一)	5.358	0.935(0.882~0.960)	10.860(-32.658~54.378)
	外部非闭角数据集(二)	5.999	0.913(0.856~0.944)	14.760(-50.330~79.850)
	内部闭角测试集	9.954	0.884(0.861~0.903)	1.502(-96.057~99.060)
	外部闭角数据集(一)	10.904	0.909(0.883~0.930)	5.046(-73.980~84.071)
	外部闭角数据集(二)	9.800	0.905(0.866~0.932)	11.541(-62.658~85.741)
Thick-cor	内部非闭角测试集	2.453	0.945(0.922~0.960)	-9.023(-59.874~41.827)
	外部非闭角数据集(一)	2.096	0.954(0.889~0.975)	-10.979(-46.555~24.596)
	外部非闭角数据集(二)	2.090	0.974(0.958~0.983)	-8.890(-50.599~33.820)
	内部闭角测试集	2.458	0.958(0.949~0.965)	-3.137(-56.120~49.846)
	外部闭角数据集(一)	2.297	0.966(0.954~0.974)	108.017(-24.525~240.558)
	外部闭角数据集(二)	2.121	0.978(0.968~0.985)	-7.130(-51.045~36.786)

注:IT500:距离巩膜突 500μm 处的虹膜厚度;Thick-cor:距离巩膜突 500μm 处的角膜厚度。

度为 0.989。与上述系统相比,本研究构建的深度学习系统表现出相似的分类性能。

本研究开发的自动巩膜突定位模型,在内部非闭角测试集中,92.43%的 ED ≤ 150μm;在内部闭角测试集中,78.81%的 ED ≤ 150μm,且在不同医院的 UBM 设备上具有相似的定位能力。既往研究中,Wang 等^[35]报道了在 UBM 非闭角图像中 MPSS 与 DLLSS 之间的平均 ED 为 60.41 ± 49.02 μm,96.12%的图像的 ED 小于 150μm;Xu 等^[21]报道自动巩膜突定位模型在闭角和非闭角的 AS-OCT 图像中,

97.18%的图像的 ED 小于 200μm。既往研究对 UBM 图像及 AS-OCT 图像的自动巩膜突定位模型建立均基于算法对人工标记巩膜突的学习,本研究开发的自动巩膜突定位模型不依赖于对人工标记巩膜突的学习,而是在对 ACA 组织自动分割识别后,基于巩膜突的解剖位置以及解剖形态学关系利用 Python 程序自动定位巩膜突。尽管本模型对于定位非闭角图像巩膜突的性能优于闭角图像,但结果与上述既往研究结果基本一致,分析原因可能是由于 ACA 闭合时虹膜和巩膜相贴附或相黏连,虹膜和巩膜在

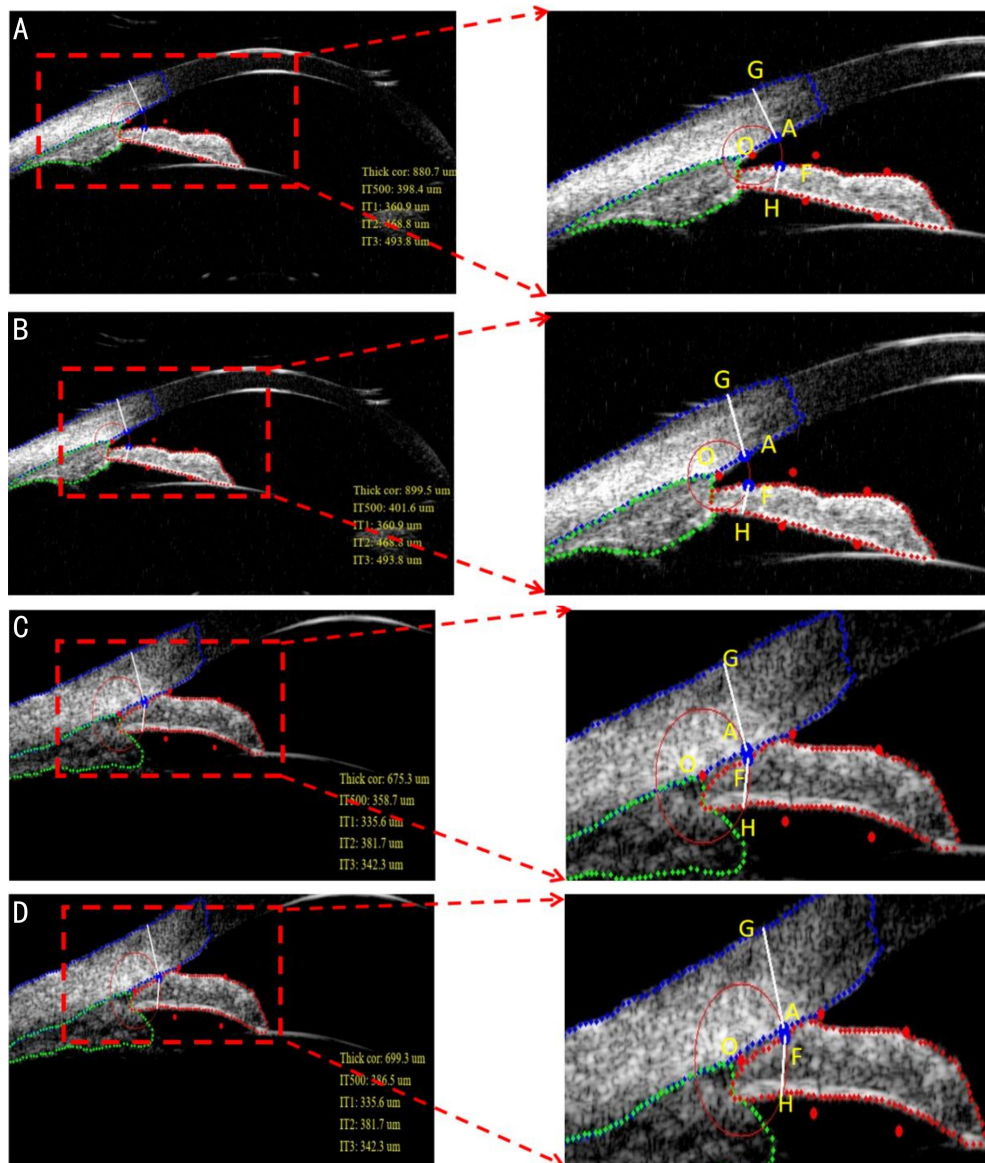


图9 不同房角开闭状态下ACA厚度参数的测量结果 A、B:非闭角的UBM图像的测量结果;C、D:闭角的UBM图像的测量结果。Thick cor:距巩膜突500µm处角膜厚度,即AG长度;IT500:距巩膜突前500µm处虹膜厚度,即FH长度;IT1:虹膜周边部平均厚度;IT2:虹膜中周部平均厚度;IT3:虹膜中央部平均厚度;点O为巩膜突的位置;红色圆圈代表以点O为圆心,半径为500µm的圆;点A为圆与角膜内表面的交点;点G为过点A垂直于角膜外表面的直线与角膜外表面的交点;点F为圆与虹膜前表面的交点;点H为过点F垂直于虹膜后表面的直线与虹膜后表面的交点,红色实心圆点将虹膜分为周边部、中周部、中央部三等分。

UBM图像上边界模糊不清。因此,未来仍需纳入更大样本量训练模型以及提高UBM成像的分辨率来改善目前的不足。

本研究发现,内部非闭角测试集图像ACA角度参数测量值的ICC均超过0.960,TIA、TISA测量值的ICC均大于0.980;内部测试集中,除内部闭角测试集图像IT500的测量值ICC为0.884,余内部测试集中,ACA厚度参数测量值的ICC均大于等于0.925。Wang等^[20]描述了使用UBM图像对ACA参数的自动测量,并报道TIA、AOD和ARA的ICC均超过0.935。Li等^[36]实现了TIA的自动测量,ICC为0.95,变异系数(coefficient of variation, CV)为6.8%,重现性为6.1度。与上述研究相比,本研究构建的基于深度学习算法的模型与人工测量结果取得了更好的一致性,且该模型在不同的UBM机器上也展现了良好的一致性。

ACA参数的精确测量很大程度上取决于巩膜突的精准定位。本研究各数据集UBM图像中巩膜突的定位误差

与ACA参数绝对误差的线性回归分析显示二者呈正线性相关。巩膜突自动定位的误差在一定程度上解释了ACA参数自动测量的差异。在内部测试集中,ARA500、ARA750的测量误差受巩膜突定位误差的影响大($R^2 = 0.219, 0.286$,均 $P < 0.0001$),TISA500、TISA750的测量误差受巩膜突定位误差的影响小($R^2 = 0.063, 0.128$,均 $P < 0.0001$);这可以通过ARA与TISA的定义解释,ARA代表房角隐窝间的面积,包含房角隐窝顶点与巩膜突之间围成面积,巩膜突定位误差越大,此部分面积误差也会越大,而TISA代表小梁网虹膜间的面积,不包含房角隐窝顶点与巩膜突之间围成面积,这可能是ARA更易受巩膜突定位误差影响的原因之一。ACA厚度参数测量误差受巩膜突定位误差的影响小(均 $R^2 < 0.1$,均 $P < 0.05$),这可能与AOD、TIA的 R^2 较小的原因相同。既往研究报道,不平整的虹膜表面对距离及角度的测量影响较小,但对面积测量的影响较大^[20],这也与本研究结果一致。

表 7 巩膜突的位置变化与 ACA 角度参数变化的线性回归分析

角度参数	数据集(非闭角)	R ²	P
TIA500(°)	内部测试集	0.164	<0.0001
	外部数据集(一)	0.264	<0.0001
	外部数据集(二)	0.204	<0.0001
TIA750(°)	内部测试集	0.286	<0.0001
	外部数据集(一)	0.244	<0.0001
	外部数据集(二)	0.328	<0.0001
AOD500(μm)	内部测试集	0.061	<0.0001
	外部数据集(一)	0.153	<0.0001
	外部数据集(二)	0.092	<0.0001
AOD750(μm)	内部测试集	0.177	<0.0001
	外部数据集(一)	0.157	<0.0001
	外部数据集(二)	0.211	<0.0001
ARA500(mm ²)	内部测试集	0.219	<0.0001
	外部数据集(一)	0.293	<0.0001
	外部数据集(二)	0.275	<0.0001
ARA750(mm ²)	内部测试集	0.286	<0.0001
	外部数据集(一)	0.327	<0.0001
	外部数据集(二)	0.297	<0.0001
TISA500(mm ²)	内部测试集	0.063	<0.0001
	外部数据集(一)	0.094	<0.0001
	外部数据集(二)	0.089	<0.0001
TISA750(mm ²)	内部测试集	0.128	<0.0001
	外部数据集(一)	0.155	<0.0001
	外部数据集(二)	0.131	<0.0001

注:TIA500:距离巩膜突 500μm 处小梁虹膜夹角;AOD500:距离巩膜突 500μm 处房角开放距离;ARA500:距离巩膜突 500μm 处房角隐窝面积;TISA500:距离巩膜突 500μm 处虹膜小梁间隙;TIA750:距离巩膜突 750μm 处小梁虹膜夹角;AOD750:距离巩膜突 750μm 处房角开放距离;ARA750:距离巩膜突 750μm 处房角隐窝面积;TISA750:距离巩膜突 750μm 处虹膜小梁间隙。

表 8 巩膜突的位置变化与 ACA 厚度参数变化的线性回归分析

厚度参数	数据集	R ²	P
IT500(μm)	内部非闭角测试集	0.023	0.001
	外部非闭角数据集(一)	0.032	<0.0001
	外部非闭角数据集(二)	0.251	<0.0001
Thick-cor(μm)	内部闭角测试集	0.015	0.009
	外部闭角数据集(一)	0.048	0.001
	外部闭角数据集(二)	0.030	0.001
Thick-cor(μm)	内部非闭角测试集	0.020	0.002
	外部非闭角数据集(一)	0.080	<0.0001
	外部非闭角数据集(二)	0.068	<0.0001
Thick-cor(μm)	内部闭角测试集	0.010	0.041
	外部闭角数据集(一)	0.032	0.008
	外部闭角数据集(二)	0.080	<0.0001

注:IT500:距离巩膜突 500μm 处虹膜厚度;Thick-cor:距离巩膜突 500μm 处角膜厚度。

本研究开发的深度学习系统可以自动检测 UBM 图像中的房角开闭状态和自动定量测量 ACA 参数。使用 UBM 成像和该系统可以帮助筛查 PACG 高危人群,从而通过干预措施防止视力丧失。该系统还可以动态测量患者的

ACA 参数,并检测 ACA 参数的变化趋势;通过该系统自动测量治疗前后的 ACA 参数,能够帮助临床医生评估治疗效果。由于在欠发达地区患者获得具有丰富临床经验的 UBM 专家的机会有限,该系统还可以与远程医疗结合,以帮助决定是否需要转诊并进一步接受评估和治疗。但本研究存在一定的局限性:(1)由于模型训练的所有 UBM 图像均来自同一台 UBM 设备,尽管在本研究中模型在不同医院的 UBM 设备所采集的图像具有良好的检测效果,但不同医院的 UBM 设备之间仍存在差异。(2)由于 UBM 图像标记过程是主观的,因此在标记过程中可能会引入人为错误。当深度学习模型根据眼科医生的标记结果进行学习时,不可避免地学习人为错误。有研究发现,随着注释专家数量的增加,注释结果的客观性也会增加,误差将更趋近于 0^[37]。(3)尽管本研究初步实现了对 ACA 结构的识别分割、房角开闭状态的判断及 ACA 参数的测量,但并没有通过深度学习系统对房角关闭机制进行分类,本研究团队目前正在开发基于解剖形态学角度对于 PACG 房角关闭机制进行可解释性分类,以期能够开发可用于临床推广的 PACG 智能辅助模型。

综上所述,本研究构建的基于眼科 UBM 图像的 ACA 自动评估及巩膜突自动定位系统实现了可靠的、可重复的房角开闭状态自动检测及 ACA 参数的自动测量,能够辅助临床医师更快、更好地对检查结果进行分析,为诊断提供较可靠的依据,为实现青光眼患者 ACA 的定量测量提供支持,具有重要价值,且具有一定程度的普适性。未来仍需进一步开发更加完善的 PACG 智能辅助系统,以期广泛应用于临床。

参考文献

- 1 GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators, Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health* 2021; 9(2): e144-e160
- 2 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
- 3 Liu P, Higashita R, Guo PY, et al. Reproducibility of deep learning based scleral spur localisation and anterior chamber angle measurements from anterior segment optical coherence tomography images. *Br J Ophthalmol* 2022[Epub ahead of print]
- 4 Wang ZX, Wiggs JL, Aung T, et al. The genetic basis for adult onset glaucoma: recent advances and future directions. *Prog Retin Eye Res* 2022;90:101066
- 5 Nongpiur ME, Ku JY, Aung T. Angle closure glaucoma: a mechanistic review. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22(2): 96-101
- 6 Ting DSJ, Foo VH, Yang LWY, et al. Artificial intelligence for anterior segment diseases: emerging applications in ophthalmology. *Br J Ophthalmol* 2021; 105(2): 158-168
- 7 Song PG, Wang JW, Bucan K, et al. National and subnational prevalence and burden of glaucoma in China: a systematic analysis. *J Glob Health* 2017; 7(2): 020705
- 8 Da Soh Z, Thakur S, Majithia S, et al. Iris and its relevance to angle closure disease: a review. *Br J Ophthalmol* 2021; 105(1): 3-8
- 9 Sun XH, Dai Y, Chen YH, et al. Primary angle closure glaucoma: what we know and what we don't know. *Prog Retin Eye Res* 2017; 57: 26-45
- 10 Wang BS, Sakata LM, Friedman DS, et al. Quantitative iris

- parameters and association with narrow angles. *Ophthalmology* 2010; 117(1): 11-17
- 11 Tarongoy P, Ho CL, Walton DS. Angle-closure glaucoma: the role of the lens in the pathogenesis, prevention, and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009; 54(2): 211-225
- 12 Riva I, Micheletti E, Oddone F, et al. Anterior chamber angle assessment techniques: a review. *J Clin Med* 2020; 9(12): 3814
- 13 Xu BY, Pardeshi AA, Burkemper B, et al. Quantitative evaluation of gonioscopic and EyeCam assessments of angle dimensions using anterior segment optical coherence tomography. *Transl Vis Sci Technol* 2018; 7(6):33
- 14 Potop V, Coviltir V, Schmitzer S, et al. Ultrasound biomicroscopy in glaucoma assessment. *Rom J Ophthalmol* 2021; 65(2): 114-119
- 15 Barkana Y, Dorairaj SK, Gerber Y, et al. Agreement between gonioscopy and ultrasound biomicroscopy in detecting iridotrabecular apposition. *Arch Ophthalmol* 2007; 125(10): 1331-1335
- 16 He MG, Friedman DS, Ge J, et al. Laser peripheral iridotomy in primary angle-closure suspects: biometric and gonioscopic outcomes. *Ophthalmology* 2007; 114(3): 494-500
- 17 Lin DR, Chen JJ, Lin ZL, et al. A practical model for the identification of congenital cataracts using machine learning. *EBioMedicine* 2020; 51: 102621
- 18 Chen XY, Xu YW, Kee Wong DW, et al. Glaucoma detection based on deep convolutional neural network. 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) 2015; 715-718
- 19 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
- 20 Wang WS, Wang LX, Wang XC, et al. A deep learning system for automatic assessment of anterior chamber angle in ultrasound biomicroscopy images. *Transl Vis Sci Technol* 2021; 10(11): 21
- 21 Xu BY, Chiang M, Pardeshi AA, et al. Deep neural network for scleral spur detection in anterior segment OCT images: the Chinese American eye study. *Transl Vis Sci Technol* 2020; 9(2): 18
- 22 Tello C, Liebmann J, Potash SD, et al. Measurement of ultrasound biomicroscopy images: intraobserver and interobserver reliability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35(9): 3549-3552
- 23 Heys JJ, Barocas VH, Taravella MJ. Modeling passive mechanical interaction between aqueous humor and iris. *J Biomech Eng* 2001; 123(6): 540-547
- 24 Seager FE, Wang JX, Arora KS, et al. The effect of scleral spur identification methods on structural measurements by anterior segment optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2014; 23(1): e29-e38
- 25 Zhou ZW, Siddiquee MMR, Tajbakhsh N, et al. UNet++: a nested U-net architecture for medical image segmentation. *Deep Learn Med Image Anal Multimodal Learn Clin Decis Support* (2018) 2018; 11045: 3-11
- 26 Vapnik V, Izmailov R. Reinforced SVM method and memorization mechanisms. *Pattern Recognit* 2021; 119: 108018
- 27 Harrell FE. Ordinal Logistic Regression. New York: Springer 2001; 331-341
- 28 Ishwaran H, Kogalur U, Blackstone E, et al. Random survival forests. *Ann Appl Stat* 2008; 2(3): 841-860
- 29 Hong JW, Yun SC, Sung KR, et al. Clinical and anterior segment anatomical features in primary angle closure subgroups based on configurations of iris root insertion. *Korean J Ophthalmol* 2016; 30(3): 206-213
- 30 Friedman DS, He MG. Anterior chamber angle assessment techniques. *Surv Ophthalmol* 2008; 53(3): 250-273
- 31 Ishikawa H, Esaki K, Liebmann JM, et al. Ultrasound biomicroscopy dark room provocative testing: a quantitative method for estimating anterior chamber angle width. *Jpn J Ophthalmol* 1999; 43(6): 526-534
- 32 Ishikawa H, Liebmann JM, Ritch R. Quantitative assessment of the anterior segment using ultrasound biomicroscopy. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11(2): 133-139
- 33 Lin Z, Mou DP, Liang YB, et al. Reproducibility of anterior chamber angle measurement using the Tongren ultrasound biomicroscopy analysis system. *J Glaucoma* 2014; 23(2): 61-68
- 34 Li WY, Chen Q, Jiang CH, et al. Automatic anterior chamber angle classification using deep learning system and anterior segment optical coherence tomography images. *Transl Vis Sci Technol* 2021; 10(6): 19
- 35 Wang WS, Wang LX, Wang T, et al. Automatic localization of the scleral spur using deep learning and ultrasound biomicroscopy. *Transl Vis Sci Technol* 2021; 10(9): 28
- 36 Li WY, Chen Q, Jiang ZY, et al. Automatic anterior chamber angle measurement for ultrasound biomicroscopy using deep learning. *J Glaucoma* 2020; 29(2): 81-85
- 37 Shai SS. Understanding Machine Learning: From Theory to Algorithms. Cambridge: Cambridge University Press 2014; 285-307