

基于机器学习的人工智能技术在眼科中的应用进展

赵乾¹, 沈琳琳², 赖铭莹³

作者单位:¹(510632)中国广东省广州市,暨南大学第二临床医学院;²(518061)中国广东省深圳市,深圳大学计算机视觉研究所;³(518040)中国广东省深圳市,暨南大学附属深圳市眼科医院

作者简介:赵乾,毕业于暨南大学,硕士研究生,研究方向:青光眼、白内障、眼底病。

通讯作者:赖铭莹,博士,主任医师,副教授,硕士研究生导师,暨南大学附属深圳市眼科医院综合病区主任,研究方向:青光眼、白内障、眼底病。laimydoc@163.com

收稿日期:2018-03-27 修回日期:2018-07-24

Application progress in ophthalmology using artificial intelligence based on machine learning

Qian Zhao¹, Lin-Lin Shen², Ming-Ying Lai³

¹The 2nd Clinical Medical College of Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong Province, China; ²Computer Vision Institute, Shenzhen University, Shenzhen 518061, Guangdong Province, China; ³Shenzhen Eye Hospital, Shenzhen 518040, Guangdong Province, China

Correspondence to: Ming-Ying Lai. Shenzhen Eye Hospital, Shenzhen 518040, Guangdong Province, China. laimydoc@163.com

Received:2018-03-27 Accepted:2018-07-24

Abstract

• With the rapid development of the modern artificial intelligent technology, the machine learning based artificial intelligence (AI) technology has been gradually carried out widely in many different fields including medical field and it has also shown great potential in Ophthalmology. Most diagnostics of eye diseases, to a large extent, rely on accessory examination, which mostly output the results in the form of images. However, since the ocular image is usually very fine and complex that contains amount of information, it is difficult for doctors to diagnose correctly every time and even they do, it is still subjective and time consuming. Combined with computer, the application of machine learning based AI technology can largely improve the diagnostic accuracy, ease the burden of ophthalmologists and patient. The article aims to synthesize the researches on the applications of machine learning based AI technology in ophthalmology by local and foreign scholars and give a review on the progress, existing problems and personal future outlook.

• KEYWORDS:artificial intelligence; machine learning;

ophthalmology; diabetic retinopathy; glaucoma; cataract

Citation: Zhao Q, Shen LL, Lai MY. Application progress in ophthalmology using artificial intelligence based on machine learning. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018; 18 (9): 1630-1634

摘要

随着现代人工智能(artificial intelligence, AI)技术的高速发展,其在不同领域的实践和应用已逐渐开展,医学领域也不例外,基于机器学习的人工智能技术在眼科中的应用便是其中之一。许多眼部疾病的诊断很大程度上依赖于眼科辅助检查结果,而大部分眼科辅助检查都以影像学检查为主。眼部图像精细、复杂、信息量大,诊断结果常受限于医生的知识水平与临床经验,主观性较强,耗时耗力。通过与计算机相结合的机器学习的人工智能技术在眼科中的应用,极大地提高了临床工作中眼科疾病的诊断效率,减轻了眼科医生的负担。本文旨在综合国内外学者在眼科领域开展人工智能技术的基础上,系统地展示基于机器学习的人工智能技术在眼科常见病中的应用进展、实际存在问题及对未来的展望。

关键词:人工智能;机器学习;眼科;糖尿病视网膜病变;青光眼;白内障

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.9.16

引用:赵乾,沈琳琳,赖铭莹. 基于机器学习的人工智能技术在眼科中的应用进展. 国际眼科杂志 2018;18(9):1630-1634

0 引言

人工智能(artificial intelligence, AI)的概念最早于1956年由麦卡塞等学者提出^[1],是一种研究、开发用于模拟、扩展人的智能的理论、方法、技术的新兴技术科学,而机器学习(machine learning)的研究是人工智能研究的方向之一,目前较热门的深度学习(deep learning, DL)、人工神经网络(artificial neural network, ANN)、卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)、随机森林(random forest, RF)、支持向量机(support vector machine, SVM)、反向传播神经网络(back propagation neural network, BPNN)等均属于这一范畴。人工智能在机器学习方面的基本方法是指机器模型在基于某一给定的算法、网络架构等基础上,给予一定数量的数据样本如图像、声音等进行认知、学习,从而实现对新同质样本进行自动化识别、分类。作为一项革命性的前沿科技,人工智能技术已成为全球各个国家、各个领域、各大跨国公司的竞争热点^[2],其在医学领域的应用也逐渐得到更多的关注与研究,而基于机器学习的人工智能技术发展迅速,在眼科中的应用也在近年来得到越来越多眼科学者和临

床工作者的青睐,其广泛地开展能够极大地提高临床工作效率,减轻医生的负担。本文通过收集国内外学者在眼科中开展深度学习人工智能模型的实际情况,展示其在几种眼科疾病中应用的最新进展。

1 糖尿病视网膜病变

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是当前全球范围内威胁人类健康最为严重的非传染性疾病之一,据国际糖尿病联盟统计,2011年全球DM患者人数达3.7亿,预计2030年全球DM患者人数将达到5.5亿^[3]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)作为DM的并发症之一,在DM患者中也占有不小的比重,如我国大陆居民中DR患病率为2%,DR患者占DM患者的25%^[4],而美国DM患者中,DR患者占比达28.5%^[5],印度则为18%^[6]。随着当前DM在全球范围内的盛行,预计未来数十年内将有近6亿DM患者存在因视网膜病变而导致视力受损的风险。虽然目前DR的临床治疗策略已相对成熟,但仍有大量DR患者因为得不到早期诊断和及时治疗而导致视力受到不可逆的严重损害^[7],因此DR的早筛查、早诊断、早治疗显得至关重要。然而,由于DM患者基数巨大,加上临床眼科医生的数量、经验有限,DR的筛查工作仍不好开展,效率低,耗时费力。因此,伴随着人工智能的兴起,其在DR早期筛查中将展现出巨大的潜力,也吸引了众多眼科学者们的探索研究。

既往有学者针对计算机辅助的自动化、半自动化DR筛查、评估系统的开发进行了相关研究。Abràmoff等^[8]利用Messidor-2数据库^[9]中2005-01-01/2010-12-31法国主要基层医疗诊所中的874名DR患者的眼底彩照对爱荷华检测项目(Iowa Detection Program, IDP)进行验证,结果显示IDP的灵敏度和特异度分别为96.8%和59.4%。Solanki等^[10]利用同一数据库得到的灵敏度和特异度分别为93.8%和72.2%。2007年,Philip等^[11]也利用自己的数据集对类似的电脑辅助诊断系统进行了验证,灵敏度和特异度分别为86.2%和76.8%。但无论是哪种计算机辅助系统,无论利用何种算法,所得的结果仅展现出了早期人工智能在DR诊断方面的可行性,其灵敏度和特异度仍有待通过技术的提高进行改进。

2015年,来自Google公司的Gulshan等^[12]将深度CNN的深度学习算法用于DR的筛查检测。该模型所使用的训练集为128 175张DR和糖尿病性黄斑水肿的眼底彩照,所有眼底彩照均由54名眼科专家在2015-05/2015-12进行了5~7次分类和分级,经训练学习后所获得的模型再由两组分别来自Messidor-2数据库的1 748张和EyePACS-1数据库的9 963张眼底彩照在两个操作水平点上验证,该验证集也事先由美国多名通过职业验证的眼科专家进行分类和分级。结果显示,在高灵敏度操作点, Messidor-2数据库灵敏度为96.1%,特异度为93.9%; EyePACS-1数据库灵敏度为97.5%,特异度为93.4%; 在高特异度操作点, Messidor-2数据库灵敏度为87.0%,特异度为98.5%; EyePACS-1数据库灵敏度为90.3%,特异度为98.1%。Gulshan等^[12]开发的深度学习算法与Abràmoff等^[8]、Solanki等^[10]、Philip等^[11]的计算机自动检测系统相比,最大的优点在于拥有大量的训练集(12 8175张)和多重操作切入点,因此可根据临床筛查的实际情况进行灵活调控,如高灵敏度筛查,在大样本含量的DR筛查中可有效降低假阳性率和假阴性率。

同时,该研究中的数据集经多位专家进行了分级和分类,大大提高了该算法最终预测结果的可靠性。

Takahashi等^[13]对Google的深度学习神经网络GoogLeNet^[14]加以改良,并使该改良型的算法模型不仅能够筛查DR患者,同时还能进一步分级、诊断并指导临床治疗。与既往研究中单一的眼底照片数据不同,该训练集中的4 445张眼底照片均来自长期随访(6mo~2a)的DR患者,每张照片均有相应的程度分级和明确的治疗方案,经训练后的改良模型再由224张眼底彩照进行验证,并与DAVIS^[15]分级结果及3名眼科专家分级诊断结果进行对比。结果显示,改良型GoogLeNet深度学习模型的准确率达98%,而DAVIS分级结果准确率为92%,3名眼科专家分级结果准确率分别为93%、92%、92%。无论是与DAVIS分级标准对比,还是与眼科专家分级结果对比,该算法均展现出了极高的准确度。Gargeya等^[16]也开发了一种数据主导的深度学习算法用于自动筛查DM患者中早期DR人群。与Gulshan等^[12]的研究类似,该训练集中的75 137张眼底彩照均通过眼科专家组、Messidor-2数据库和E-Ophtha数据库进行验证,最终得到三者的灵敏度和特异度均达90%以上。

由于DR患者数量庞大,影像数据库的数量也越来越多,基于机器学习的人工智能技术在DR诊断方面能采用的训练集、验证集的样本量也越来越多,从而获得更高的灵敏度与特异度。不足的是,当前大部分DR智能诊断均依赖于眼底图片,只能粗略地根据眼底彩照结果区分有DR患者与无DR患者,或是对DR患者进行分级和分期。对于早期眼底改变不明显的DR患者或合并其它眼底病变的DM患者易出现漏诊、误诊,对DM患者并发DR的预测性亦较差。因此,关于DR智能诊断的相关研究仍需进一步开展。

2 青光眼

青光眼(glaucoma)是仅次于白内障的全球第二大致盲性眼病^[17],以特征性视神经损害与视野缺损为主要病理改变,其带来的视力损害不可逆转,全球7 000万青光眼患者中约500~700万患者失明^[18]。临床研究发现,在青光眼患者出现明显的视野缺损之前,其视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)已经有不同程度的损害^[19]。因此,青光眼的早期诊断和及时治疗在保护视神经功能方面显得极为重要。在早期诊断方面,借助光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)技术定量检测RNFL厚度是目前常用的检查方法^[20]。随着人工智能技术的兴起,已有部分学者开始了将OCT技术应用于临床筛查青光眼的相关研究。

Muhammad等^[21]利用与宽场OCT相结合的,基于AlexNet深度CNN的混合深度学习方法(hybrid deep learning method, HDLM),通过RNFL厚度评估其在临床区分正常人与青光眼患者的准确度。该方法首先训练CNN提取特征,再利用随机森林分类器进行分类,充分发挥各自的优势。与传统的OCT及视野检查诊断青光眼的准确度相比,HDLM的准确度最高达93.1%,而传统方法的准确度最高为87.3%。虽然存在训练集数量过少(102眼)、AlexNet在识别OCT图像方面性能较差等不足,但其在区分正常人与青光眼患者方面较传统检查具有一定优势。未来需要更多的研究、更大的训练集以提高青光眼诊断的准确度。

Kim等^[22]的研究中也利用经过筛选、综合后的RNFL和视野(visual field, VF)数据训练4种机器学习算法,并从中提炼出预测能力最强、最准确的算法来开发具有极强预测能力的模型诊断青光眼。他们利用100例RNFL和VF数据作为测试集,399例RNFL和VF数据作为训练集和验证集对C5.0、RF、SVM、K-nearest neighbor四种算法进行培训,最终结果显示基于RF算法的机器学习模型在区分青光眼和健康眼方面的表现最好,其准确度达98%(灵敏度为98.3%,特异度为97.5%),ROC曲线下面积达0.979。由于C5.0具有高解释能力,与之结合改进后的模型在预测能力和解释能力方面更能达到权衡,且帮助临床医生了解预测的结果和作出该结果的原因。在后续的研究中, Kim等也对模型存在的不足进行了反思,其中的一个问题就是对于早期青光眼诊断的准确率。由于早期青光眼可不伴有视野损害而仅表现为RNFL的损害,但造成RNFL损害的疾病并不一定是早期青光眼。在对12例早期青光眼患者的诊断试验中,1例高度近视患者仅仅因为RNFL厚度减少而被该模型误诊为早期青光眼。此外,由于缺少更多相关数据的支持,该模型在诊断早期青光眼方面仍有诸多限制,因此将来可以通过采用更先进的OCT设备、使用某一具体象限或具体位置的RNFL厚度而非平均RNFL厚度、增大样本量等方式进行改进。

3 白内障

白内障(cataract)是指晶状体透明度降低或颜色改变导致的眼光学质量下降的退行性病变,已经成为全球范围内视力损害的首要原因,也是全球范围内占据首位的致盲性眼病。在发展中国家,超过50%的视力丧失均由白内障导致。由于多数白内障均为年龄相关性白内障,加之全球范围内人口老龄化趋势日益严重,预计到2020年全球因白内障而致盲的患者数量将达到7500万^[23]。白内障的早期诊断有助于临床医生及时明确患者视力下降的原因,并对患眼及时行全面的眼部检查,这对预防白内障相关并发症、日后手术方式的选择及术后视力恢复的效果均有重要的意义^[24]。目前白内障的诊断方法主要依赖于裂隙灯下观察晶状体的混浊度,结合视力情况进行分级诊断。但该方法存在一定的主观性,且在筛查量过大时存在耗时耗力、经济成本过高等问题,因此结合人工智能技术对白内障进行筛查诊断,评估白内障的严重程度,这对于诊断、病程监测及促进临床研究及疾病管理具有重要意义。

Gao等^[23]对目前已有的白内障自动诊断工具进行总结,认为多数诊断工具都存在结果不完整、多余,甚至有较多混杂因素干扰准确度等问题。因此他们利用CNN技术开发了一套通过学习裂隙灯照片自动诊断、分级、评估核性白内障严重程度的深度学习系统。经过一系列随机选择、统一标准的图片集训练后的系统模型在对ACHIKO-NC数据库中5378张照片进行验证试验后,其输出结果与实际临床的绝对平均误差为0.322,实际精确比率为68.6%。此外,Nayak^[25]、Patwari等^[26]对不同的学习模型进行了相关研究,但其所采用的均是以单一学习工具为基础而开发的学习模型。Yang等^[27]提出的集合学习模型可提高白内障诊断的准确度,该集合学习模型在眼底图片的特征提取上通过3个独立的特征提取模块,分别是波形特征、素描特征、质地特征,经特征提取后

输出的图像再由两种不同的学习模型(SVM、BPNN)进行学习训练。采用1239张经专家诊断的年龄相关性白内障眼底图片进行训练后,该集合学习模型最终诊断白内障的准确度达93.2%,对白内障分级的准确度达84.5%,表明从图像层面上改善提取精度,同时结合多种不同的学习工具开发的集合学习模型比以单一学习工具为基础开发的学习模型表现更佳,但也存在训练集数量过少、误诊情况仍存在等问题。人工智能在白内障初筛方面的应用不仅仅局限于年龄相关性白内障,其它类型白内障的智能初筛的研究也有报道。Liu等^[28]利用CNN、SVM等工具开发的儿童白内障智能定位诊断框架,Long等^[29]开发的以云计算为基础的先天眼障人工智能诊断平台等均可用于先天性白内障的诊断。

4 年龄相关性黄斑变性

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)又称老年性黄斑变性,是一种发病机制尚不明确的黄斑病变,可引起老年人不可逆的视力损害,是西方国家50岁以上人群中首位致盲原因^[30]。在发展中国家,ARMD在65岁以上老年人中患病率达10%,75岁以上老年人患病率增至25%^[31];而在美国,75岁以上老年人患病率更是超过28%,患病人数超过1000万,预计到2020年患病人数会继续增长50%^[32]。随着人口老龄化日益加重,ARMD发病率明显增加,因此,利用人工智能技术实现对ARMD的智能诊断,对老年人防盲工作的开展具有重要意义。

Treder等^[33]利用以多层次深度CNN为基础的深度学习系统对ARMD患者进行智能诊断,经1112张频域OCT(spectral domain OCT, SD-OCT)图片训练后的深度学习模型在对50例ARMD患者进行验证试验时表现出高灵敏度、高特异度和高准确度(100%、92%、96%)。Bogunovic等^[34]、Wang等^[35]等也利用不同的机器学习算法开发ARMD的智能诊断系统,结果也展示出了高灵敏度、高特异度、高准确度,进一步验证了人工智能在ARMD诊断方面的可行性。Fraccaro等^[36]则通过更多多样化的样本类型,包括软性玻璃膜疣、视网膜色素上皮层、脱色素区域、视网膜下出血、视网膜下积液、黄斑中心凹厚度等多个ARMD在OCT下的参考指标对多个机器学习算法进行训练,最后比较这些算法诊断结果间的差异。但是,上述研究依然存在训练集、验证集样本量过少、规模太小、预测性差等问题,对于湿性ARMD和干性ARMD的诊断能力仍然不足,仍需要开展规模更大、更深入的研究。

5 其他

人工智能方法在眼科中的应用不仅仅局限于以上几种研究较多的眼科疾病。Campbell等^[37]针对早产儿视网膜病变开发的计算机辅助分析系统i-ROP诊断早产儿视网膜病变的准确率达95%,而采用相同验证集时,11名早产儿视网膜病变专家的诊断准确率则在79%~99%波动。不仅是疾病的诊断,对于处于治疗阶段的部分眼科疾病患者,人工智能方法也展现了很大的潜力。Bogunovic等^[38]利用RF机器学习工具根据OCT检查结果预测ARMD患者对于抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物治疗量的需求,从而为处于治疗中的患者提供更好的给药方案。Mohammadi等^[39]利用ANN组建的人工智能系统预测白内障超声乳化术后患者发生后囊膜混浊的风险。

与既往的研究不同,2017-12,Ting 等^[40] 报告的深度学习学习方法同时进行了 DR、可疑青光眼 (possible glaucoma, PG)、ARMD 三种疾病的训练,且训练集和验证集均为大样本量(总量达 494 661 张视网膜图片,DR 训练集和验证集分别为 76 370 张和 112 648 张,PG 训练集和验证集分别为 125 189 张和 71 896 张,ARMD 训练集和验证集分别为 72 610 张和 35 948 张),结果均表现出高灵敏度和高特异度(DR 为 90.5% 和 91.6%,PG 为 96.4% 和 87.2%,ARMD 为 93.2% 和 88.7%)。该方法再次将人工智能诊断技术的适用性和可行性提升了一个台阶,为后续的相关研究提供了较高的参考价值。此外,Kernany 等^[41] 以 CNN 为基础开发的用于诊断 ARMD 和糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)的深度学习系统同样实现了对多个疾病的智能诊断,且规模更大。该团队从 207 130 张 OCT 图像中筛选出符合条件的 108 312 张图像作为训练集供该深度学习系统学习,其中 37 206 张脉络膜新生血管、11 349 张黄斑水肿、8 617 张玻璃膜疣、51 140 张正常。最后的验证结果中,所有图像的诊断准确率、灵敏度、特异度均达 96% 以上,其中在区分脉络膜新生血管与正常图像方面的准确率、灵敏度和特异度达到 100%。同时,该系统还能自动将脉络膜新生血管、DME 的图像以“紧急转诊”的形式告知临床医生,便于临床医生及时行抗 VEGF 等对症治疗,避免贻误病情。同时,该团队还利用该人工智能技术实现对小儿肺炎的智能诊断。在该人工智能系统的开发过程中,还衍生出了迁移学习技术,该机器学习技术能在小样本含量训练集的基础上依然保持极高的诊断效能。

6 总结与展望

综上所述,基于机器学习的人工智能技术在眼科领域展现出了巨大的潜力。由于眼科学本身的特点,临床上对于眼科疾病的诊断常常需要借助大量的影像学技术来辅助诊断。即便是最基本的裂隙灯显微镜检查,也要求眼科医生能够迅速、直观地观察到眼部的情况,从而做出正确的早期诊断或排除相关疾病。然而人眼的识别能力有限,人的精力也有限,眼科医生的专业能力也因人而异,在应对大量的疾病诊断工作中难免遇到诸多限制,大范围的疾病筛查工作也难以开展。借助于人工智能识别技术,能够从人肉眼无法识别的像素层面上区分不同图像之间极其微小的差异,大大提高诊断的准确率,同时降低时间成本和经济成本,减少眼科医生与患者的负担,提高临床工作效率。再者,人工智能方法对于某些大范围初筛困难的疾病也展示出了极大的潜力,这也给此类疾病的早期预防、早期诊断、早期干预带来了便利。

目前,基于机器学习的人工智能技术仍然存在一定的局限性:(1)多数机器学习方法的训练集与验证集的量过少,仍需要更大量的图像数据训练进一步提高准确度、灵敏度、特异度。(2)不同国家、不同地区、不同医疗机构所使用的检查设备有所不同,而不同检查设备所获取的图片在成色、分辨率等方面均有差异,这势必会影响图像获取的精度从而影响诊断的准确率。该差异对于人工智能技术的大范围推广会造成一定的阻碍,而解决这一问题的方法一方面在于对检查设备实行统一化、规范化,但这是难以实现的,另一方面在于从框架、算法层次进一步改善人工智能机器学习方法,使其在可灵活适用

于质量不同的图片的同时保证智能诊断的准确度,从而增加其在不同地区、不同医疗机构的适用性,但仍需要大量研究支持。(3)目前的机器学习方法对于疾病的诊断仍然缺乏解释能力,其输出结果仅仅是根据训练集中学习所得,只是单纯从图像的区别中给出是或否的单一结论,仍无法解释为何要给出这一结论,病理依据是什么等问题,这也会在一定程度上影响临床应用时医生的认可度,甚至是给临床医生带来更多的困惑。(4)对于某些罕见病的诊断仍是短板,由于罕见病的数量稀缺,不足以满足训练集与验证集的需求,进而保证学习模型在诊断罕见病方面的准确度。因此研究重心除了继续开发、完善常见病的智能诊断能力外,要不断改进、优化机器学习的算法,从依靠学习样本数量提升训练精度的方式向多样本类型、多种训练模式相结合过渡,提升对罕见病的诊断能力。

越来越多的数据库如 Messidor-2、EyePACS-1 等的建立给基于机器学习的人工智能方法提供了更多更大的提升空间,这不仅需要临床医生的努力,更需要各学科学者们的努力,保持医学领域与各学科领域的紧密联系,不断优化机器的思考方式,建立更全面的机器学习模型,提升机器学习模型的智能程度。妥善解决现实问题,实现基于机器学习的人工智能辅助诊断技术的普及化。

参考文献

- 1 苏俊. 人工智能技术应用与发展趋势. 电子技术与软件工程 2018;3:250
- 2 邓洲. 深度学习:人工智能进入应用阶段. 中国信息化周报 2017-04-10(第 22 版)
- 3 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版). 中国糖尿病杂志 2014;22(8):2-42
- 4 陈雪珍,江荣辉,吴慧华. 中国大陆居民糖尿病视网膜病变流行病学 Meta 分析. 中华医学会第二十一次全国医学信息学术会议 2015:4
- 5 Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA* 2010;304(6):649-656
- 6 Raman R, Rani PK, Reddi Racheppalle S, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in India: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetics Study report 2. *Ophthalmology* 2009;116(2):311-318
- 7 Mansberger SL, Shepler C, Barker G, et al. Long-term Comparative Effectiveness of Telemedicine in Providing Diabetic Retinopathy Screening Examinations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(5):518-525
- 8 Abràmoff MD, Folk JC, Han DP, et al. Automated analysis of retinal images for detection of referable diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(3):351-357
- 9 Decencière E, Xiwei Z, Gazuguel G, et al. Feedback on a publicly distributed image database: the Messidor database. *Image Anal Stereol* 2014;33(3):231-234
- 10 Solanki K, Ramachandra C, Bhat S, et al. Eye Art: Automated, High-throughput, Image Analysis for Diabetic Retinopathy Screening. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(7):1429
- 11 Philip S, Fleming AD, Goatman KA, et al. The efficacy of automated “disease/no disease” grading for diabetic retinopathy in a systematic screening programme. *Br J Ophthalmol* 2007;91(11):1512-1517
- 12 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

- 13 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
- 14 Ouyang W, Zeng X, Wang X, *et al.* DeepID-Net: Deformable Deep Convolutional Neural Networks for Object Detection. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 2016 [Epub ahead of print]
- 15 Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, *et al.* Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110(9):1677-1682
- 16 Gargeya R, Leng T. Automated Identification of Diabetic Retinopathy Using Deep Learning. *Ophthalmology* 2017;124(7):962-969
- 17 Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90(3):262-267
- 18 张海涛, 杨玉新, 毛永, 等. 青光眼与非炎症性缺血型视神经病变的傅立叶 OCT 扫描视神经形态学对比. *眼科新进展* 2013;33(8):746-750
- 19 郭慧敏, 陈子林. OCT 检测视网膜神经纤维层厚度在青光眼诊断中的应用进展. *医学综述* 2013;19(7):1281-1283
- 20 余兆敏, 宋卫平, 邓晓. 光学相干断层成像术在早期诊断青光眼中的应用价值. *临床医学* 2016;36(2):112-114
- 21 Muhammad H, Fuchs TJ, De Cuir N, *et al.* Hybrid Deep Learning on Single Wide-field Optical Coherence tomography Scans Accurately Classifies Glaucoma Suspects. *J Glaucoma* 2017;26(12):1086-1094
- 22 Kim SJ, Cho KJ, Oh S. Development of machine learning models for diagnosis of glaucoma. *PLoS One* 2017;12(5):e0177726
- 23 Gao X, Lin S, Wong TY. Automatic Feature Learning to Grade Nuclear Cataracts Based on Deep Learning. *IEEE Trans Biomed Eng* 2015;62(11):2693-2701
- 24 郑敏, 郑艳. 超声诊断老年性白内障的影像学优势. *临床医学工程* 2014;21(5):541-542
- 25 Nayak J. Automated Classification of Normal, Cataract and Post Cataract Optical Eye Images using SVM Classifier. *Lecture Notes in Engineering and Computer Science* 2013;542-545
- 26 Patwari P, Arif M, Chowdhury MN, *et al.* Detection, Categorization, and Assessment of Eye Cataracts Using Digital Image Processing. The First International Conference on Interdisciplinary Research and Development 2011
- 27 Yang JJ, Li J, Shen R, *et al.* Exploiting ensemble learning for automatic cataract detection and grading. *Comput Methods Programs Biomed* 2016;124:45-57
- 28 Liu X, Jiang J, Zhang K, *et al.* Localization and diagnosis framework for pediatric cataracts based on slit-lamp images using deep features of a convolutional neural network. *PLoS One* 2017;12(3):e0168606
- 29 Long EP, Liu ZZ, Wu XH, *et al.* An artificial intelligence platform for the multihospital collaborative management of congenital cataracts. *Nat Biomed Eng* 2017;1(2):S41551-016-0024-016
- 30 Bunce C, Wormald R. Leading causes of certification for blindness and partial sight in England & Wales. *BMC Public Health* 2006;6:58
- 31 Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging* 2017;12:1313-1330
- 32 Chou R, Dana T, Bougatsos C, *et al.* Screening for Impaired Visual Acuity in Older Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016;315(9):915-933
- 33 Treder M, Laueremann JL, Eter N. Automated detection of exudative age-related macular degeneration in spectral domain optical coherence tomography using deep learning. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;256(2):259-265
- 34 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
- 35 Wang Y, Zhang Y, Yao Z, *et al.* Machine learning based detection of age-related macular degeneration (AMD) and diabetic macular edema (DME) from optical coherence tomography (OCT) images. *Biomed Opt Express* 2016;7(12):4928-4940
- 36 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):2-9
- 37 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
- 38 Bogunovic H, Waldstein SM, Schlegl T, *et al.* Prediction of Anti-VEGF Treatment Requirements in Neovascular AMD Using a Machine Learning Approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(7):3240-3248
- 39 Mohammadi SF, Sabbaghi M, Z-Mehrjardi H, *et al.* Using artificial intelligence to predict the risk for posterior capsule opacification after phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2012;38(3):403-408
- 40 Ting DSW, Cheung CY, Lim G, *et al.* Development and Validation of a Deep Learning System for Diabetic Retinopathy and Related Eye Diseases Using Retinal Images From Multiethnic Populations With Diabetes. *JAMA* 2017;318(22):2211-2223
- 41 Kermany DS, Goldbaum M, Cai W, *et al.* Identifying Medical Diagnoses and Treatable Diseases by Image-Based Deep Learning. *Cell* 2018;172(5):1122-1131