

人工智能在眼前段疾病诊治中的应用

王静文, 徐雯

引用: 王静文, 徐雯. 人工智能在眼前段疾病诊治中的应用. 国际眼科杂志 2022;22(5):721-725

作者单位: (310009) 中国浙江省杭州市, 浙江大学医学院附属第二医院眼科中心

作者简介: 王静文, 在读硕士研究生, 研究方向: 白内障。

通讯作者: 徐雯, 博士, 主任医师, 科室副主任, 硕士研究生导师, 研究方向: 白内障. xuwen2003@zju.edu.cn

收稿日期: 2021-09-05 修回日期: 2022-03-31

摘要

近年来, 人工智能(AI)的蓬勃发展促进了其在医疗保健领域的推广与应用, 同时也促进了医疗保健技术的革新与进步, 尤其是在图像识别领域发挥出了无可替代的作用。眼科疾病的诊断十分依赖图像识别, AI在眼前段疾病的诊治方面取得了令人瞩目的成果, 如感染性角膜炎的分类、圆锥角膜的筛查、晶状体混浊程度的分级、白内障手术视频的自动分期、白内障术后屈光状态的预测、闭角型青光眼的诊断等。AI有望帮助解决目前临床存在的诸多难题, 实现对疾病的早期诊治, 但也存在着黑箱过程难以解释、缺少公共数据集、算法过于复杂等问题。本文概述了AI在眼前段疾病中的应用现状, 分析目前存在的不足以及未来的发展前景。

关键词: 人工智能; 机器学习; 深度学习; 眼前段疾病

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.5.05

Application of artificial intelligence in the diagnosis and treatment of anterior segment diseases

Jing-Wen Wang, Wen Xu

Eye Center, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wen Xu. Eye Center, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China. xuwen2003@zju.edu.cn

Received: 2021-09-05 Accepted: 2022-03-31

Abstract

• In recent years, the application of artificial intelligence (AI) has been greatly promoted in medical care, especially in the field of image recognition which has played an irreplaceable role in the diagnosis of ophthalmic diseases. AI has made remarkable achievements in the diagnosis and treatment of anterior segment diseases

such as classification of infectious keratitis, screening of keratoconus, grading of lens opacity, automatic staging of cataract surgery videos, prediction of postoperative refraction status, and the diagnosis of primary angle-closure glaucoma. It is promising that AI could help solve many clinical problems and realize early diagnosis and treatment of diseases. However, there are still some challenges such as the ambiguity of black-box process, the absence of public data sets and the complexity of algorithms. In this paper, the current studies of AI applications in anterior segment diseases have been reviewed in detail. Also, the challenges and future directions of AI in ophthalmology have been proposed.

• KEYWORDS: artificial intelligence; machine learning; deep learning; anterior segment diseases

Citation: Wang JW, Xu W. Application of artificial intelligence in the diagnosis and treatment of anterior segment diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(5):721-725

0 引言

随着大数据的发展和算法结构的完善, 人工智能(artificial intelligence, AI)技术在医疗保健领域得到了长足的发展, 在皮肤^[1]、心脏^[2]、放射^[3-4]和肿瘤学^[5]等领域取得了重大突破。在眼科领域, 大多数研究最初集中于眼后段疾病的诊疗, 包括糖尿病视网膜病变^[6]、年龄相关性黄斑变性^[7]、青光眼^[8]以及早产儿视网膜病变^[9]等。近年来, AI在角膜炎、圆锥角膜、白内障、闭角型青光眼等眼前段疾病诊治方面也取得了很大进展。本文在对现有的研究成果进行深入分析后, 总结了AI在眼前段疾病诊疗方面的应用进展与不足, 并对未来的潜在发展方向进行展望。

1 AI的发展历程

自1955年麦肯锡及其同事提出AI的概念以来, AI在过去60年里发展迅速^[10]。AI的核心是理解和构建智能实体, 利用软件程序模拟人脑, 从而实现智能化的操作或决策^[11]。机器学习(machine learning, ML)是AI的一种重要技术, 旨在利用预先写入机器的算法实现自动化与智能化。ML通过学习已被标记特征的训练数据集, 预测新的未知变量, 并通过内部循环进行反馈训练, 在学习的过程中对算法进行调整, 从而改进其性能, 其精度随着训练集的数量和质量提高而提高^[12]。正如亚瑟·塞缪尔所定义的, ML赋予了计算机无需明确编程就能学习的能力^[13]。根据训练集的不同, ML可以分为有监督学习、无监督学习和强化学习。有监督机器学习在训练阶段识别输入与输出的相关性, 从而预测新案例的正确输出。该算法通常

是一个具有分类输出的分类器或具有持续输出的回归算法。在无监督学习中,模型从没有标记输出的训练数据集中学习,识别其潜在的模式或结构。无监督学习侧重于探索性地对数据进行分析,用于发现先前未知但可能存在的相关性。强化学习是一个基于奖励系统的决策过程,有助于智能体之间的交互建模,但在生物医学领域应用较少。常用的 ML 算法有线性回归、逻辑回归、分类回归树(classification and regression trees, CART)、支持向量机(support vector machines, SVM)、决策树(decision tree, DT)、随机森林(random forests, RF)等^[14]。传统的 ML 技术在处理原始数据方面能力有限,构建 ML 系统需要由具备丰富经验和专业领域知识的工程师设计特征提取器,将原始数据转换成合适的特征向量。深度学习(deep learning, DL)是机器学习的进一步细分,主要应用于图像识别、语音识别和自然语言处理等方面。DL 不需手动标记特征,通过模拟人脑的统计模型,根据互联节点层间连接的权重来处理输入,使用表征学习方法自动提取所需的特征,并对复杂的数据集进行分类^[15],大大减少了算法结构对人力的依赖。常用的 DL 算法包括人工神经网络(artificial neural networks, ANN)、卷积神经网络(convolutional neural networks, CNN)和递归神经网络(recurrent neural networks, RNN)^[16]。

2 AI 在眼前段疾病中的应用

2.1 角膜炎 角膜混浊是全球第五大致盲原因,主要由角膜炎引起^[17]。角膜炎临床表现为视物模糊、疼痛、畏光以及流泪等刺激症状,眼科检查可见角膜透明度减低、溃疡等,严重者可继发角膜穿孔、眼内感染,甚至失明。早期发现并及时干预可以有效控制疾病的发展,达到更好的预后^[18]。大量研究利用 AI 学习角膜图像对角膜炎进行早期诊断,取得了较高的灵敏度和特异度^[19-25]。

Saini 等^[20]将已确诊为感染性角膜炎患者的病史或实验室检查结果整合为 40 个输入变量,用于训练 3 层前馈神经网络,评估 ANN 对感染性角膜炎分类的有效性。结果显示,该系统对细菌性角膜炎和真菌性角膜炎的特异性分别为 76.47% 和 100%,准确性为 90.7%,远远高于人类专家(62.8%)。Li 等^[21]采用 DenseNet121、Inception-v3 和 ResNet50 算法学习裂隙灯照片,用于区分角膜炎、角膜其他异常和正常角膜。该系统曲线下面积(area under curve, AUC)均大于 0.96,灵敏度和特异度与人类专家相当,且在不同类型的数码裂隙灯相机和智能手机拍摄的角膜图像中都表现良好。Wang 等^[22]采用 Inception-v3 算法学习 5673 张裂隙灯下拍摄的角膜照片,根据既往的临床资料,将其分为正常组、细菌性角膜炎组、真菌性角膜炎组和单纯疱疹病毒基质性角膜炎(herpes simplex virus stromal keratitis, HSK)组。该系统在独立测试集中显示角膜全局图像、区域图像和智能手机图像的二次加权 kappa(quadratic weighted kappa, QWK)分别为 0.9130、0.8872 和 0.5379,相应的 AUC 均大于 0.85,提示 DL 可以准确地对裂隙灯照片上的角膜进行分类,基于角膜全局图像训练的算法具有更好地分类性能,在处理智能手机照片方面具有巨大潜力。Liu 等^[23]提出了一种全新的基于数据增强和图像融合的 CNN 自动诊断真菌性角膜炎方法。在通过基

于子区域对比度拉伸的图像预处理算法,突出图像中的关键结构,滤除无关信息后,将预处理后的图像与原始图像进行融合,形成新的算法框架和数据库。最后,将传统的 CNN 集成到新的算法框架中进行实验。结果表明,基于直方图匹配融合的 AlexNet 和 VGGNet 的准确率分别为 99.95% 和 99.89%,均高于传统算法,且降低了计算的复杂程度。Wu 等^[24]对比了基于图像识别的自动菌丝检测方法与角膜涂片法诊断真菌性角膜炎的准确性,结果显示菌丝自动检测技术对图像识别的敏感性为 89.29%,特异性为 95.65%,AUC 为 0.94,其对真菌性角膜炎的严重程度分级与临床分级的相关系数为 0.87,与传统的人工识别共焦显微镜角膜图像相比,该技术可以客观准确地对菌丝密度进行量化和分级,提示了 AI 在真菌性角膜炎无创诊断中的潜在适用性。Loo 等^[25]开发了基于区域的卷积神经网络 SLIT-Net,对裂隙灯摄影图像上感染性角膜炎的眼部结构和生物标志进行自动分割,以识别基质浸润、前房积脓、白细胞边界、角膜水肿、上皮缺损等特征。该算法在各个特征变量的表现均良好,骰子相似系数(dice similarity coefficient, DSC)在 0.62~0.95 之间,提示 DL 有望实现对角膜疾病生理和病理学改变的量化。

2.2 圆锥角膜 圆锥角膜(keratoconus, KC)是一种常见的角膜疾病,主要表现为角膜进行性变薄和突出,导致近视、不规则散光,严重时造成视力损害。圆锥角膜早期可以通过框架眼镜或硬性接触镜进行矫正,进展期可行交联手术控制,晚期则需要角膜移植。圆锥角膜是全球角膜移植最常见的适应证^[26],早期识别并干预对预防圆锥角膜的进展有重大意义。

Smadja 等^[27]采用 Scheimpflug 分析仪对 372 眼进行成像,使用自动决策树分类对每眼的前后角膜测量的 55 个参数进行分析,该系统对圆锥角膜分类的敏感性为 100%,特异性为 99.5%,对亚临床圆锥角膜分类的敏感性为 93.6%,特异性为 97.2%,表现出了较高的性能。Kamiya 等^[28]通过算法分析眼前节光学相干断层扫描仪(anterior segment optical coherence tomography, AS-OCT)上获得的 6 种彩色编码图,用于区分圆锥角膜和正常角膜。在单图分析中,后高度图的准确性最高为 99.3%,其它各图的准确率在 97.6%到 99.1%范围内。针对圆锥角膜严重程度的分级,该系统准确性为 87.4%,后曲率图的准确性为 86.9%,其它各图的准确率在 82%到 84.5%之间。Cao 等^[29]使用 8 种常用的机器学习算法对 49 只亚临床圆锥角膜眼和 39 只对照眼的角膜参数进行研究,并对临床和人口学参数进行分析,评估了不同算法对亚临床圆锥角膜的诊断性能。结果表明,RF、SVM 和 K-近邻表现较为优异,AUC 最高为 0.97(RF),敏感度最高为 94%(SVM),特异度最高为 90%(K-近邻)。Mahmoud 等^[30]提出了一种借助二维正侧面眼部图像构建 3D 角膜模型,全自动检测圆锥角膜的技术。结果表明,该方法对圆锥角膜的诊断准确率高达 97.8%,与医学专家的人工诊断结果相比有显著性差异。圆锥角膜最初表现为单侧角膜扩张,50%的对侧眼会在未来十几年内逐渐起病^[31]。Kovács 等^[32]比较了单侧圆锥角膜患者临床正常对侧眼细微形态变化的特点,通过描述其角膜地形和断层特征,评价 DL 在鉴别健康角

膜和正常对侧角膜中的准确性, AUC 为 0.96, 与单一参数分类器相比, 基于双侧数据训练的自动分类器具有更高的准确率。

自 1998 年 Seiler 等^[33]首次报道准分子激光角膜原位磨镶 (lasiklaser *in situ* keratomileusis, LASIK) 术后角膜医源性扩张的病例以来, 识别角膜医源性扩张的风险一直是屈光手术前筛查的主要问题。尽管其发病率不高, 但是一种不可逆的并发症, 影响视力预后, 最终可能导致角膜移植^[34]。Yoo 等^[35]综合大量术前数据, 以 10561 眼构建了一个 ML 模型, 用于预测屈光手术的适用性。结果表明, 其外部验证的准确率为 93.4%, AUC 为 0.97, 具有较为准确的预测性能。Xie 等^[36]收集了 1385 例患者的 6465 张角膜断层图像, 建立了 Pentacam-InceptionResNetV2 筛查分类系统 (PIRSS), 用于筛选屈光手术的潜在对象。该模型在验证数据集上的总体检测准确率为 94.7%。在独立的测试数据集上, 识别率为 95.0%, 与资深眼科医生 (92.8%) 相当。以上研究提示了 AI 用于临床屈光手术前筛查的潜在可能性。

2.3 白内障 白内障是由于眼内晶状体混浊, 光线无法直接投射在视网膜上, 可导致视物模糊、视力下降甚至失明。据世界卫生组织报告, 全球 33% 的视力损害和 51% 的失明主要原因是白内障^[37]。随着人口老龄化的趋势加重, 白内障的患病率将逐年增加。早期诊断和及时治疗对于提高白内障患者的生活质量并减轻医疗负担至关重要。

许多研究探讨了 AI 通过裂隙灯图片和眼底照片实现对白内障的自动诊断和严重程度分级。Xu 等^[38]通过开发了一种基于 CNN 的集成算法 (AlexNet 和 VisualDN), 通过学习 8030 张眼底图像, 实现对白内障的诊断和分级, 准确率 86.2%。Wu 等^[39]使用预先训练的 ResNet 算法, 学习 37638 张正常、白内障患者和白内障术后患者的眼前节裂隙灯照片。该算法在识别正确的捕获模式、晶状体状态和需治疗病例方面具有良好的诊断性能 (AUC 都大于 0.9)。此外, 作者将 AI 与远程医疗平台相结合, 提出了一种基于人工智能的医疗转诊模式, 用于筛查和转诊白内障患者, 包括家庭自我监测、初级保健和专业医院服务, 提高了协作效率和医疗资源覆盖率。

再者, AI 也被广泛用于预测白内障患者术后的屈光状态和晶状体位置。Debellemaniere 等^[40]通过 XG-Boost 算法学习 2022 眼的术前临床和生物学信息、植入晶状体类型和度数以及术后屈光值的内在关系, 并与 SRK-T 公式和 Haigis 公式相比较。结果显示三者均方根误差分别为 0.53、0.58 和 0.62, 该算法可以更准确地预测白内障患者术后屈光状态。Sramka 等^[41]从电子病历系统获得 2194 眼的数据集, 采用支持向量机回归模型 (SVM-RM) 和多层神经网络集成模型 (MLNN-EM) 进行学习, 比较两模型平均屈光预测误差及其分布, 并与 Barrett Universal II formula 公式比较。结果发现, 两种模型在大多数评估参数上的表现都很好, 两者之间没有明显差异。在 $\pm 0.50\text{D}$ 屈光误差范围内, SVM-RM 和 MLNN-EM 均略优于 Barrett Universal II 公式, 表明 AI 在改善临床白内障屈光效果方面具有很大的潜力。Li 等^[42]构建了由 847 例患者的 4137 个样本组成的数据集, 利用梯度增强决策树算

法, 预测白内障术后人工晶状体的位置, 并与 Haigis、Hoffer Q、Holladay I、Olsen 和 SRK/T 公式相比, 平均预测误差为 $0.106 \pm 0.098\text{D}$, 显著低于其他五个公式 ($P < 0.01$)。

此外, AI 在白内障手术视频的评估中也有着较为普遍的应用。Yu 等^[43]将白内障手术视频分成侧切口、主切口、撕囊、水分离、超声乳化、皮质吸除、IOL 植入、吸除黏弹剂、水密切口、缝合等 10 个阶段, 评估不同算法对视频相位自动识别的能力。结果发现, 五种算法准确率为 91.5%~95.9%, 特异性为 87.7%~99.9%, AUC 为 0.712~0.773, 利用 DL 技术对视频图像进行时间序列建模, 有助于白内障手术过程中相位的自动检测。Morita 等^[44]提出了一种实时量化手术技术的方法, 通过卷积神经网络 InceptionV3 模型自动识别连续环形撕囊 (continuous curvilinear capsulorhexis, CCC) 和娩核, 通过致密块构建的分割神经网络 scSE-FC-DenseNet 在 CCC 期检测角膜区域, 切口位置和撕囊镊的尖端, 检测手术问题的发生, AUC 为 0.97, 对角膜、钳尖和切口部位的检出率分别为 99.7%、86.9% 和 94.9%。该方法有望成为实现外科技术水平标准化的基本技术之一。

2.4 青光眼 青光眼是一组以视乳头萎缩及凹陷、视野缺损及视力下降为共同特征的疾病, 病理性眼压增高、视神经供血不足是其原发危险因素^[45]。根据世界卫生组织的报告, 青光眼是全世界致盲的第二大原因, 也是不可逆盲的首要原因^[46]。以前房角狭窄为主要特征的原发性闭角型青光眼 (primary angle-closure glaucoma, PACG) 是亚洲青光眼的主要类型^[47]。及时诊断 PACG 对早期治疗和视力保护具有重要意义。以往 AI 在青光眼的应用主要集中在青光眼辅助诊断图像, 如眼底照相、视野、眼底 OCT 等。最近的研究表明, 将 AI 技术应用于 AS-OCT 及 UBM 图像的识别分割和预测, 同样具有良好的诊断性能。

Xu 等^[48]开发并测试了基于 3396 张 AS-OCT 图像自动分析的分类器, 用于检测前房角是否关闭。其中 ResNet-18 分类器在交叉验证数据集上的 AUC 为 0.933, 在测试数据集上的 AUC 为 0.928, 取得了优异的结果。Niwas 等^[49]提出了一种基于 AS-OCT 图像对 PACG 不同机制进行全自动分类的方法。采用复合图像变换, 直接从原始 AS-OCT 图像中提取一组完整的形态学特征, 从中选取一组冗余度最小的信息性特征, 并将其输入到贝叶斯分类器, 准确度达 89.2%。Li 等^[50]将 InceptionV3 网络和迁移学习技术先后应用于 UBM 和 AS-OCT 图像的学习, 用于评估前房角的开合情况。InceptionV3 网络由 Szegedy 等^[51]于 2015 年提出, 其在卷积算子和参数正则两方面对以往用于计算机视觉任务的主流 VGG^[52]网络做出改进, 在降低模型复杂度的同时, 也获得了性能的提升。以 UBM 图像为数据集系统的分类准确率可达 97.2%, AUC 为 0.988。以前节 OCT 为数据集的系统区分开角型、闭角型青光眼的敏感性达 98.9%, 特异性达 99.5%, 实现了对前房角的高精度分类。以上研究均体现了 AI 在前房角闭合的自动检测及机制中的潜力。

3 不足和展望

以上的研究表明, AI 在眼前段疾病的诊治方面具有较强的预测能力, 但其在临床应用中也存在着局限性:

(1) 黑盒性质使 AI 在医学中的应用易受到质疑。AI 模型关注输入输出之间的相关性,但无法定量解释该模型的推理过程,在出现一些离群值时无法判断是 AI 的准确预测,还是其错误评估了混杂因素。因此,需要一些可解释的算法模型,帮助人们理解其中的处理过程,从而更好地进行临床决策。(2) 理想情况下, AI 模型应该在不同条件下不同患者队列的较大数据集中进行验证。目前多数研究的算法数据集来自从同质人群中收集的小样本。当在现实环境中进行测试时,患者的异质性可能导致 AI 算法的准确性降低。因此,需要建立包含不同种族不同地区人群的公共数据集。(3) 日常眼科诊疗过程中产生了大量的数据,但在将其纳入可用的数据集之前,需要专业人员来完成标签、注释、分割和质量监督,比较耗费时间和人力成本。因此,需要开发能够用较少数据进行学习的算法。此外,目前的研究倾向于根据检查图片局限性地识别单一的眼病,已有研究表明通过 SVM 算法,白内障和角膜老年环可以同时在一张裂隙灯图像中检测出,这种多任务 AI 系统的效率和适用性要高于传统的二进制分类模型,也是该领域的未来发展方向^[53]。

综上所述,现有的研究显示 AI 在眼前段疾病的诊治中有着巨大的应用潜力,但也存在着黑箱过程难以解释、缺少公共数据集、算法标注过于复杂等问题,未来可能会推出更易于理解、简化、多任务的算法模型,同时完成多种疾病的诊断分级任务,更好地服务于临床诊疗。

参考文献

- 1 Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist - level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* 2017;542(7639):115-118
- 2 Dey D, Slomka PJ, Leeson P, et al. Artificial intelligence in cardiovascular imaging: JACC state - of - the - art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(11):1317-1335
- 3 Lakhani P, Sundaram B. Deep learning at chest radiography: automated classification of pulmonary tuberculosis by using convolutional neural networks. *Radiology* 2017;284(2):574-582
- 4 Hosny A, Parmar C, Quackenbush J, et al. Artificial intelligence in radiology. *Nat Rev Cancer* 2018;18(8):500-510
- 5 Thompson RF, Valdes G, Fuller CD, et al. Artificial intelligence in radiation oncology imaging. *Int J Radiat Oncol* 2018;102(4):1159-1161
- 6 Gargeya R, Leng T. Automated identification of diabetic retinopathy using deep learning. *Ophthalmology* 2017;124(7):962-969
- 7 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
- 8 Aquino A, Gegundez-Arias ME, Marin D. Detecting the optic disc boundary in digital fundus images using morphological, edge detection, and feature extraction techniques. *IEEE Trans Med Imaging* 2010;29(11):1860-1869
- 9 Bolón-Canedo V, Ataer-Cansizoglu E, Erdogmus D, et al. Dealing with inter-expert variability in retinopathy of prematurity: a machine learning approach. *Comput Methods Programs Biomed* 2015;122(1):1-15
- 10 McCarthy J, Minsky ML, Rochester N, et al. A proposal for the Dartmouth summer research project on artificial intelligence. *AI Mag Artif Intell* 2006;27(4):12-14

- 11 Yu KH, Beam AL, Kohane IS. Artificial intelligence in healthcare. *Nat Biomed Eng* 2018;2(10):719-731
- 12 Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the future - big data, machine learning, and clinical medicine. *N Engl J Med* 2016;375(13):1216-1219
- 13 Samuel AL. Some studies in machine learning using the game of checkers. *IBM J Res Dev* 1959;3(3):210-229
- 14 Jordan MI, Mitchell TM. Machine learning: trends, perspectives, and prospects. *Science* 2015;349(6245):255-260
- 15 Schmidhuber J. Deep learning in neural networks: an overview. *Neural Netw* 2015;61:85-117
- 16 LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature* 2015;521(7553):436-444
- 17 Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017;5(12):e1221-e1234
- 18 Austin A, Lietman T, Rose - Nussbaumer J. Update on the management of infectious keratitis. *Ophthalmology* 2017;124(11):1678-1689
- 19 Kuo MT, Hsu BWY, Yin YK, et al. A deep learning approach in diagnosing fungal keratitis based on corneal photographs. *Sci Rep* 2020;10(1):14424
- 20 Saini JS, Jain AK, Kumar S, et al. Neural network approach to classify infective keratitis. *Curr Eye Res* 2003;27(2):111-116
- 21 Li ZW, Jiang JW, Chen K, et al. Preventing corneal blindness caused by keratitis using artificial intelligence. *Nat Commun* 2021;12(1):3738
- 22 Wang L, Chen K, Wen H, et al. Feasibility assessment of infectious keratitis depicted on slit-lamp and smartphone photographs using deep learning. *Int J Med Inform* 2021;155:104583
- 23 Liu Z, Cao YK, Li YJ, et al. Automatic diagnosis of fungal keratitis using data augmentation and image fusion with deep convolutional neural network. *Comput Methods Programs Biomed* 2020;187:105019
- 24 Wu XL, Tao Y, Qiu QC, et al. Application of image recognition-based automatic hyphae detection in fungal keratitis. *Australas Phys Eng Sci Med* 2018;41(1):95-103
- 25 Loo J, Kriegl MF, Tuohy MM, et al. Open - Source Automatic Segmentation of Ocular Structures and Biomarkers of Microbial Keratitis on Slit-Lamp Photography Images Using Deep Learning. *IEEE J Biomed Health Inform* 2021;25(1):88-99
- 26 Tobias R, Bartz-Schmidt KU, Daniel R, et al. Trends in corneal transplantation at the University Eye Hospital in Tübingen, Germany over the last 12 years: 2004 -2015. *PLoS One* 2018;13(6):e0198793
- 27 Smadja D, Touboul D, Cohen A, et al. Detection of subclinical keratoconus using an automated decision tree classification. *Am J Ophthalmol* 2013;156(2):237-246
- 28 Kamiya K, Ayatsuka Y, Kato Y, et al. Keratoconus detection using deep learning of colour - coded maps with anterior segment optical coherence tomography: a diagnostic accuracy study. *BMJ Open* 2019;9(9):e031313
- 29 Cao K, Verspoor K, Sahebzada S, et al. Evaluating the performance of various machine learning algorithms to detect subclinical keratoconus. *Transl Vis Sci Technol* 2020;9(2):24
- 30 Mahmoud HAH, Mengash HA. Automated keratoconus detection by 3D corneal images reconstruction. *Sensors (Basel)* 2021;21(7):2326
- 31 Holland DR, Maeda N, Hannush SB, et al. Unilateral keratoconus. Incidence and quantitative topographic analysis. *Ophthalmology* 1997;104(9):1409-1413

- 32 Kovács I, Miháltz K, Kránitz K, *et al.* Accuracy of machine learning classifiers using bilateral data from a Scheimpflug camera for identifying eyes with preclinical signs of keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2016; 42(2):275–283
- 33 Seiler T, Quurke AW. Iatrogenic keratectasia after LASIK in a case of forme fruste keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24 (7): 1007–1009
- 34 Randleman JB, Russell B, Ward MA, *et al.* Risk factors and prognosis for corneal ectasia after LASIK. *Ophthalmology* 2003;110(2): 267–275
- 35 Yoo TK, Ryu IH, Lee G, *et al.* Adopting machine learning to automatically identify candidate patients for corneal refractive surgery. *NPJ Digit Med* 2019;2:59
- 36 Xie Y, Zhao L, Yang X, *et al.* Screening candidates for refractive surgery with corneal tomographic–based deep learning. *JAMA Ophthalmol* 2020;138(5):519
- 37 Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment; 2010. *Br J Ophthalmol* 2012;96(5):614–618
- 38 Xu X, Zhang L, Li J, *et al.* A hybrid global–local representation CNN model for automatic cataract grading. *IEEE J Biomed Health* 2020;24 (2): 556–567
- 39 Wu XH, Huang YL, Liu ZZ, *et al.* Universal artificial intelligence platform for collaborative management of cataracts. *Br J Ophthalmol* 2019;103(11):1553–1560
- 40 Debellemanni G, Dubois M, Gatinel D. Prediction of postoperative spherical equivalent after cataract surgery using a machine learning approach. *Acta Ophthalmol* 2018;96:32
- 41 Sramka M, Slovak M, Tuckova J, *et al.* Improving clinical refractive results of cataract surgery by machine learning. *Peer J* 2019;7:e7202
- 42 Li TY, Yang K, Stein JD, *et al.* Gradient boosting decision tree algorithm for the prediction of postoperative intraocular lens position in cataract surgery. *Transl Vis Sci Technol* 2020;9(13):38
- 43 Yu F, Silva Croso G, Kim TS, *et al.* Assessment of automated identification of phases in videos of cataract surgery using machine learning and deep learning techniques. *JAMA Netw Open* 2019; 2 (4):e191860
- 44 Morita S, Tabuchi H, Masumoto H, *et al.* Real–time surgical problem detection and instrument tracking in cataract surgery. *J Clin Med* 2020;9 (12):3896
- 45 Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA* 2014;311(18):1901–1911
- 46 Thylefors B, Négrel AD, Pararajasegaram R, *et al.* Global data on blindness. *Bull World Health Organ* 1995;73(1):115–121
- 47 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
- 48 Xu BY, Chiang M, Chaudhary S, *et al.* Deep learning classifiers for automated detection of gonioscopic angle closure based on anterior segment OCT images. *Am J Ophthalmol* 2019;208:273–280
- 49 Niwas SI, Lin WS, Bai XL, *et al.* Automated anterior segment OCT image analysis for Angle Closure Glaucoma mechanisms classification. *Comput Methods Programs Biomed* 2016;130:65–75
- 50 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
- 51 Szegedy C, Vanhoucke V, Ioffe S, *et al.* Rethinking the inception architecture for computer vision. 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition 2016;2818–2826
- 52 Simonyan K, Zisserman A. Very deep convolutional networks for large–scale image recognition. 2014; arXiv: 1409.1556 [cs.CV]. <https://arxiv.org/abs/1409.1556>
- 53 Mahesh KSV, Gunasundari R. Computer–aided diagnosis of anterior segment eye abnormalities using visible wavelength image analysis based machine learning. *J Med Syst* 2018;42(7):128