

人工智能在眼部疾病中的应用及其挑战

肖璐璐^{1,2}, 窦晓燕¹

引用:肖璐璐,窦晓燕. 人工智能在眼部疾病中的应用及其挑战. 国际眼科杂志 2020;20(7):1197-1201

基金项目: 深圳市第二人民医院临床研究项目 (No. 20193357009)

作者单位:¹(518035) 中国广东省深圳市, 深圳大学第一附属医院 深圳市第二人民医院;²(518000) 中国广东省深圳市, 深圳大学医学部临床医学系

作者简介:肖璐璐,深圳大学医学部临床医学系眼科学在读硕士研究生,研究方向:白内障。

通讯作者:窦晓燕, 学士, 主任医师, 硕士研究生导师, 深圳大学第一附属医院眼科副主任, 研究方向: 白内障、视光学. douxy08@163.com

收稿日期: 2019-11-19 修回日期: 2020-05-28

摘要

随着人工智能技术的发展和普及,医学领域也出现了越来越多人工智能(AI)的身影。人工神经网络等新技术与临床的结合正成为研究热点,其中卷积神经网络(CNN)的深度学习算法在图像识别领域取得了巨大的成就,逐渐被用于糖尿病视网膜病变(DR)、年龄相关性黄斑变性(ARMD)、早产儿视网膜病变(ROP)、青光眼和白内障等多种眼科疾病的诊断和筛查中。目前针对不同眼科疾病,世界范围已有多个公开数据库,包括了眼底彩照、光学相干断层扫描(OCT)等多种图像资料,为眼科领域深度学习算法的训练和构建奠定了基础。同时算法本身也在不断优化,使相关AI产品的构建朝着更简便高效的方向发展,同时其临床运用也面临医学伦理和准入标准的问题。总之,深度学习算法的使用为几种常见眼科疾病的筛查诊断带来了巨大的改变也带来挑战,目前尚未大规模的投入临床应用。本文针对人工智能在眼部疾病中的应用进展做综述,旨在总结这一领域的研究现状和现存问题,并提出对未来的展望。

关键词:人工智能;卷积神经网络;眼部疾病;糖尿病视网膜病变;青光眼

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.7.18

Application of artificial intelligence and deep learning in ophthalmology

Lu-Lu Xiao^{1,2}, Xiao-Yan Dou¹

Foundation item: Clinical Research Project of Shenzhen Second People's Hospital in 2019 (No.20193357009)

¹The First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, Guangdong Province, China; ²Clinical Medical College of Shenzhen University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Xiao-Yan Dou. The First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, Guangdong Province, China. douxy08@163.com

Received:2019-11-19 Accepted:2020-05-28

Abstract

• With the development and prevalence of artificial intelligence (AI), the application of AI has become a global trend in medical field recent years. The combination of AI and clinical medicine is becoming a hot spot in medical research. It is remarkable that the AI based on deep learning (DL) has achieved great accomplishments in image recognition, speech recognition and natural language processing, especially the application of convolutional neural network (CNN) in image recognition. CNN has been applied to the detection and diagnosis of various of ophthalmological diseases such as diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, glaucoma and age-related macular degeneration. Meanwhile, there are many public databases on ocular including large amount of images of fundus photographs, optical coherence tomography and visual field for researchers to train and test the AI algorithms. However, training the algorithm based on AI technology is still costly and time-consuming. The medical ethic of AI is another challenge for its application. Although DL has brought revolutionary change in ophthalmology field, it still has a long way to go for its world wide application. The article aims to synthesize the researches on the applications of AI technology in ophthalmology, and give a review on the present situation, existing problems and future outlook.

• KEYWORDS: artificial intelligence; convolutional neural network; ophthalmology; diabetic retinopathy; glaucoma

Citation: Xiao LL, Dou XY. Application of artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(7):1197-1201

0 引言

众所周知,人工智能(artificial intelligence, AI)的出现是人类发展历史中的革命性事件。随着技术的进步,如今AI不仅能快速地获取各类高清电子医疗影像学资料,而且还能快速储存和处理批量的医学数据,这为其在医学领域应用提供了前所未有的契机。其中机器学习(machine learning, ML)是实现AI应用的一种重要技术与手段。它通过大量的数据训练让计算机获取“经验”,从而拥有类似于人类特定识别某类信息的能力。深度学习(deep learning, DL)又是机器学习的分支和发展,在过去几年中

成为了全球的研究热点,其原理是在机器学习的基础上构建出多层人工神经网络,具有更高效的学习能力和识别能力^[1]。与传统的技术相比,DL在自然语言处理,声音识别和图像处理等方面的准确性显著提升。DL已被广泛应用于许多眼部图像的识别,如眼底荧光造影、眼底彩照和光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)等。而其中的人工神经网络的算法也已应用于包括糖尿病视网膜膜眼底病变(diabetic retinopathy, DR)、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)、青光眼和早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)在内的各类眼部疾病的诊断与筛查中^[2-3]。本文就AI在眼部疾病中的应用现状与前景作一综述。

1 人工神经网络的建立

1.1 数据集的建立 收集和整理眼部图片数据,构建数据库是人工神经网络最基础的一步。在眼科领域,这个过程不但需要针对不同的疾病获取包括眼底彩照、OCT、眼底荧光造影等在内的大量而且高质量的眼底图片资料,同时还需要专业人员进行分类并进行病灶标记。

从现有研究来看,数据集的建立还存在诸多问题:(1)建立一个标准化的专业的数据集需要大量的精力以及经济支持。以眼科中研究较为成熟的DR为例,在产生可以投入临床应用的DR算法前,全世界范围内已有几个包含十万张以上有标注的眼底图片的大型公开数据集,包括美国的kaggle数据集和法国Messidor-2等,而这些数据集的建立不仅需要大型商业或公立机构的统一运作与支持,而且还需要比较长的时间周期进行筛选和标注才能投入公共使用。(2)图片的筛选和标注需耗费专业人员大量的时间和精力。专业人员需要能够分辨图像质量的高低以及准确纳入合格的图片资料,且图片标注质量也将直接影响到算法训练的结果。同时不同专业人员的标注标准较难统一,加之部分疾病的诊断和分级的标准本身也存在争议。(3)不少疾病图像资料的缺乏。例如包括白内障在内的一系列眼前节病,通常由医生在裂隙灯下对患者进行观察诊断,缺乏可直接用于训练算法的电子图像数据。对于像眼部肿瘤在内的罕见病,存在病例少、收集时间长等问题,这是AI用于该类疾病的主要困难。(4)目前大部分研究的数据集都是来自较同质的患病人群,想要创建出真正用于临床场景的AI算法,需要增加数据集来源的多样性,如添加不同年龄阶段、不同地区及不同人种的数据资料。

1.2 算法的训练 如前所述,人工神经网络算法训练的最终效果取决于两方面:用于训练的数据库的质量(图片数量和图片标注的质量)和算法本身。而目前许多相关方面的计算机与眼科学者与专家及仍然担心人工神经网络所建立的模型为“黑箱模型”^[4],即人类无法完全弄清楚其内在逻辑和每一层的物理含义,而人工神经网络中每层之间的对应关系模糊而复杂,且越多层级的人工神经网络越复杂,输入值和算法最终的输出值之间的关系越难以确定,很可能导致训练的人工神经网络算法最终并未有效的模型,而导致根本性误判。因此,加深人类对AI内在特性的理解将是未来人工智能发展很重要的一步。

同时,因训练算法所需的数据量巨大,对图片本身质量和标注质量的要求较高,因此,训练出一个成熟且稳定性较高的算法成本较高。针对这一问题,有研究团队探究

简化该训练过程的可能性。例如,Keremany等^[5]提出了迁移学习的深度学习算法,可以大幅提升训练算法的效率。迁移学习可以把已训练好的模型参数迁移到新的模型来帮助新模型训练。相较于其他大多数学习模型的“从零开始”,迁移学习先利用卷积神经网络,在已有的已经标记好的预训练网络系统基础上再学习,从而使得新模型的训练时间缩短,训练所需数据更少,判定结果更准确。迁移学习被认为是一种高效的技术,尤其是面临相对有限的训练数据时。迁移学习是深度学习的一个自然发展方向,它能让深度学习变得更加可靠,还能帮研究人员理解深度学习的模型。

1.3 算法的应用 目前,深度学习算法在眼科中的应用主要有以下几个方面的挑战:(1)受限于算法本身。现阶段的可以进行图像识别的算法都是基于二维图像,如眼底彩照、OCT、眼底荧光造影等,因此一些基于立体试镜的检查暂时无法被人工智能直接识别。并且尽管许多算法在测试中表现良好,在独立的临床数据集中的表现却不如人意。最后,目前的单一的算法只能识别某一类型的疾病,例如,用来辅助诊断ARMD的算法只能用来识别ARMD和非ARMD,当算法被用于识别多种疾病时,准确率往往大幅下降,未来的人工智能应用的发展应在此基础上进行整合,使其更贴近临床运用场景的需求^[6]。(2)AI大规模规范化的运用涉及到医学伦理学和临床的准入标准问题。任何一个算法在被运用于临床前都需要进行全方位评估,包括准确性与安全性的测试。随着越来越多AI产品面世,各地管理机构亟需建立安全有效合理的评估体系,让新的AI技术可以及时服务于相关群体,同时加强群体对AI的认识和信任。关于内分泌门诊患者对基于AI的DR筛查设备的满意度调查研究发现96%的患者对AI筛查模型表示满意^[7]。由此可见,患者在就诊时对AI应用的普及并不反感,然而目前缺乏更多种类疾病和更大规模人群中的相关研究。(3)随着人工智能应用的发展和普及,部分学者担忧未来人工智能被广泛运用于各级医疗机构后,提高医生看诊效率的同时也增加医生对AI的依赖性,忽略AI所无法识别的隐蔽非典型病变,影响医生的决策能力^[8]。医生在势不可挡的AI化浪潮之下如何重新定位自己是未来医生迫切需要思考的问题。

2 在眼部疾病中的应用

2.1 DR DR为当今世界最高发的疾病之一。糖尿病眼部并发症是导致患者视力急剧下降及失明的罪魁祸首,其中最为常见的是视网膜病变。预计在2040年以前,全球将有约6亿人面临糖尿病的威胁,其中三分之一左右的患者可能发生DR^[9]。一个包括美国人、欧洲人和亚洲人在内的调查研究显示糖尿病人群中有34.6%的患者被检出DR^[9],另有研究显示我国大陆居民中这一数字为25%^[10]。临床上糖尿病眼部并发症的治愈率低、控制难,在病程后期尤为明显。所以寻找到确诊率高并能进行早期诊断的方法对DR的有效防治有重要意义。

DR的筛查和疾病管理过程需要各种眼科设备,有经验的专业人员和大量经费支持^[11]。早年间就有不少研究团队看到了将AI用于DR诊治的可能性和必要性,他们用AI来识别DR患者眼底图片中的出血及渗出,微动脉瘤和新生血管。近年来随着深度学习算法在眼科中的应用,AI在DR的筛查、诊断与分级中的应用取得更进一步

的成果。Gulshan 等^[12]采用近 13 万张已由 54 位美国眼科专家和住院医师在 2015-05/12 期间标注过的视网膜眼底图像,对深度学习网络进行训练。训练完成后,用从两个公开数据库 (EyePACS-1 and Messidor-2) 中获取的 10000 张图片对模型进行测试。其检测准确率分别达到曲线下面积 (area under curve, AUC) 0.991 和 0.990,能力与眼科专家相当。

国内在 DR 图像资料的收集和处理上, Li 等^[13]则从多家国内外顶级医院收集了数十万张眼底照片,针对眼底图像特点设计了特定的深度卷积神经网络模型。在 ImageNet 1000 类分类模型预训练基础上,对眼底图像分类模型进行迭代优化,最终研发出了较为成熟的 DR 辅助诊断模型。该模型对致盲型 DR 筛出的 AUC 曲线和特异性与敏感性分别为 0.955, 92.5% 和 98.5%。

Ting 等^[14]的一项 AI 眼科筛查系统研究中所训练的 DL 被输入了超过 50 万份不同国家、不同种族的人类视网膜图像资料,其中包括中国人、马来西亚人、印度人、西班牙人、非裔美国人、北美地区的高加索人、澳大利亚人、墨西哥人和新加坡人等,所有的图像资料由经过训练的多名专业人员进行分类和标记,并且为了保证标记准确性,在标记结果出现分歧时由更高级别的两名专科医生进行复审来确保标记的准确性。该深度学习系统可以识别和检测出可能的 DR、青光眼和 ARMD 的图片。该深度学习算法对可疑糖尿病视网膜病变检出的敏感度大于 90%,并在 10 个外部检验数据集中的 AUC 达到 0.889 到 0.983。这是目前已知图像资料数量最大的眼科人工智能眼底项目。

随着深度学习算法的进一步发展,2018-04,美国 FDA (Food and Drug Administration, FDA) 批准了第一个用于临床筛查 DR 的深度学习算法。由 Abramoff 等^[15]开发的这一算法在预期测试中取得了 87.2% 的敏感度和 90.7% 的特异度。该算法在先前的研究中取得的成果令人满意,是 AI 在眼科领域应用的里程碑事件。

2.2 ARMD ARMD 是造成老年人视力减退的最主要原因之一。AREDS (Age-Related Eye Disease Study)^[16]将黄斑变性分为四期:无症状期、早期、中期和晚期。根据美国眼科学会的建议,中期及以后的黄斑变性患者 1a 至少需接受 2 次以上的眼部复查。随着全球老龄化的加剧,患 ARMD 的人数增加不断加剧,预计到 2040 年,将全球有 2.88 亿人患有不同程度的 ARMD,届时对 ARMD 的诊断和筛查工作将是眼科医生们工作的巨大挑战^[17]。早期及部分中期的 ARMD 患者容易漏诊,同时,传统的识别方法需要消耗大量时间以及专业的人力资源。因此,拥有一个可靠的 DL 系统算法来帮助筛查及诊断黄斑部的病变并及时采取干预措施具有重要意义。

国外有不少研究团队将 DL 的算法用于 ARMD 的诊断。Ting 等^[14]早前采用了 38189 例患者的 108558 张眼底照片训练出一个较为成熟的 ARMD 筛查模型,用于筛查可疑 ARMD 患者的人群。但这些图片均来自于同质人群并且没有进行黄斑区的标注。而来自约翰霍普金斯大学的研究团队与其他几个研究团队^[18-19]则在 AREDS 眼底图像数据库的基础上,对深度学习算法进行训练,准确率达 88.4%~91.6%,取得了与人工判别结果相当的成绩。与 Ting 团队不同的是,AREDS 数据库中的图像在用

于训练和测试前均进行了黄斑区的标注和分割。然而这些研究成果均依赖于 AREDS 数据库中的 130000 多张图片,没有使用实际的临床收集数据对模型进行测试,因此外部效度不高,且与真正能投入临床使用场景的要求还相距甚远,这也是其后续改进的方向之一,包括使用更复杂的神经网络来提高识别性能。同时, Kermany 等^[5]将患者的 OCT 结果作为输入值,在 ARMD 的筛查和诊断中得到比眼底彩照作为输入值更准确的结果,并且成本更低。

还有研究将 AI 算法投入 ARMD 的病程管理中。玻璃体内注射抗 VEGF (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物是 ARMD 患者的一线治疗,对该类患者的随访观察与管理对疾病的预后非常重要。Bogunovic 等^[20]训练出一个基于注药患者 OCT 检查结果的人工智能模型,用于观察和评估患者的治疗效果,辅助制定进一步的治疗方案。

2.3 青光眼 青光眼是一种退行性视神经病变,是全球导致失明的主要原因之一。预计到 2040 年全球将有 1.12 亿人面临青光眼的威胁^[21]。及时发现诊断青光眼、评估视觉功能、监测和管理病程以及积极治疗对青光眼患者具有重大意义。许多研究团队将其中涉及的相关监测指标:如患者的视野、视盘 OCT 以及荧光造影的杯盘比结果用于建立 AI 的机器学习模型。

然而 AI 算法评估青光眼很重要一步在于识别和分割视神经乳头 (optic nerve head, ONH) 区域。杯盘比 (cup to disk ratio, C/D) 是评价青光眼视神经损害的常用指标,因此,用于青光眼的计算机算法能否从视网膜图像中分辨出视盘和视杯区域直接决定了算法的最终表现。Chakravarty 等^[22]建立了一个包含正常眼和青光眼的公共视网膜图像数据集,其中 ONH 区域由多名专业人员手动标注,可供青光眼的 AI 团队进行研究。由于病理性的视盘改变目前无法用一个特定的杯盘比数值统一定义, Ting 等^[14]和 Li 等^[23]的团队在算法中将杯盘比的参数设定为 0.6~0.8 以筛查可疑青光眼,同时 Christopher 等^[24]还探究了机器学习在 OCT 图像上分辨青光神经纤维层损伤的可能性。最近, Halupka 等^[25]的一项研究显示他们可通过非侵入式的眼底图像检查直接从患者的眼部结构评估患者的视功能。研究人员利用深度学习算法从患者 OCT 图像中高精度地捕捉的视网膜神经纤维层 (retinal nerve fiber layer, RNFL) 厚度和神经节细胞内丛状层 (ganglion cell-inner plexiform layer, GCIPL) 厚度信息,并发现这些数据和患者的视功能高度相关。在此基础上,还可用 AI 对青光眼患者每次复诊时视功能结果进行预测。除了眼底彩色照相和 OCT,新近的研究证明基于超广角眼底成像技术的深度学习算法,也能够对青光眼及其严重程度做出较好的识别和判断。

除了患者眼部解剖结构的改变,青光眼的视野损伤也是评估视功能的重要指标。Elze 等^[26]和 Yousefi 等^[27]开发出了检测早期青光眼视野损失以及监测患者视野损伤进展的算法, Kazemian 等^[28]运用患者的眼压和视野等数据,为各类型青光眼患者个性化制定目标眼压以及最佳的眼压控制策略。

2.4 ROP 在全世界范围内,ROP 是造成儿童失明的主要原因。据不完全统计,每年全世界有 32000 例患者因 ROP 相关的疾病失明,尤其是在中低收入的发展中国

家^[29]。然而,结合早产儿的病史和临床表现,通过相关的眼科检查或远程评估患儿的眼底荧光造影结果,可以及时发现致盲 ROP 的早期征象,及早干预治疗从而降低 ROP 致盲率^[30]。

Brown 等^[31]用深度学习开发出 i-ROP DL 算法用以识别和检测 ROP 患者的眼底特征表现从而帮助诊断。研究显示该算法 AUC 曲线达到 0.98 且在 100 张图片的测试结果中到达 100%的敏感性和 94%的特异性,与一同参与测试的 8 名眼科专家相比,准确性高于其中 6 名。

在 ROP 的基础研究中 AI 也有相关的应用。氧诱导视网膜膜病变的小鼠模型是 ROP 相关研究的金标准模型,对于研究人员来说,识别和计数小鼠的视网膜病变和新生血管丛工作量巨大,而 Mazzaferrri 等^[32]发明的算法充分运用了 AI 强大细节识别能力和数据处理速度,有效解决这一瓶颈问题。同时,Xiao 等^[33]也研发出一个深度学习的算法可以自动识别新生血管丛和其他 OIR (oxygen-induced retinopathy) 模型中有诊断价值的依据。

2.5 白内障 白内障困扰了成千上万老年群体,它是一种由眼前节的晶状体变形混浊导致视力下降甚至丧失的常见眼部疾病。及时诊断和手术治疗可显著改善患者的视力,提升患者的生活质量。曾有研究团队用眼部超声等图像作为输出值,将人工智能的 SVM (support vector machine, SVM), RF (random forest, RF) 等算法用于白内障的诊断和分级,并建立了白内障超声乳化摘除手术的风险预测模型^[34]。

近年来也有研究者探究 AI 深度学习算法检测年龄相关性白内障的可能性。值得注意的是,Long 等发表的一篇将深度学习算法用于儿童先天性白内障患者诊断和分级的研究,其训练的算法展示了良好的稳定性。研究中采用了 410 张先天性白内障患者的图片和 476 张正常儿童的图片,最终 AI 在先天性白内障的识别中取得了和专家相似的准确率。其主要功能包括:识别先天性白内障的人群,评价先天性白内障患者的危险分级,辅助临床诊断。

3 总结与展望

近几年 AI 在各领域的应用呈现出爆发性的增长,尤其是医学领域^[35]。目前 AI 在几类常见眼科疾病中的应用日趋成熟,已有国家和地区将 AI 产品,如 IDx-DR,作为自动检测和辅助筛查的医疗器械投入临床使用。然而 AI 在实际应用中还存在几个主要问题:(1)目前所训练的 AI 模型还是缺少足够的训练集和测试集来增加其准确性,特异性和敏感性。迁移学习的方法为数据集有限的情况提供一种解决方法。(2)不同国家、地区和医疗机构的检查设备不同,导致训练所需图片的质量不稳定,最终将影响 AI 模型诊断和判别的准确性。(3)目前人工神经网络所建立的模型仍为“黑箱模型”,同时模型对所诊断的疾病缺乏“解释能力”。即无法为临床医生提供其所输出结果的诊断原因。最后,因缺少训练所需的样本量,对于大部分的罕见疾病 AI 模型诊断的可靠性尚存疑问^[36]。

随着研究的加深,技术的不断优化和人工智能准入标准的制定与完善,未来在眼科领域将有越来越多的 AI 产品出现在日常生活中,并逐渐渗透到各级医疗机构的日常诊疗工作中去。AI 作为互联网时代一种高效便捷的新型工具,它的普及将会极大地改善医疗资源分布不均现状,促进公共卫生事业的发展。特别对于专业人才短缺的偏

远地区,AI 的使用可以大幅提高该地区的诊疗水平,还能降低患者看病的时间成本和经济成本。对有高危因素的慢性病患者群体,AI 可以提示患者早期防治,并有效参与对患者病程监测和疾病管理中去,对各国的防盲治盲工作有重大意义。此外,AI 强大的图像数据处理能力在眼科领域的基础研究中也帮助解决数据庞大冗杂所带来的瓶颈问题。

如今网络越来越便捷,随着 5G 时代的来临,数据存储方式更新换代的同时传输速度也越来越快,使得世界范围内各级医疗机构之间的数据共享成为可能,尤其对于眼科这样依赖图像资料等形态学诊断数据的学科领域。人工智能的进一步发展亟需加强各国家和地区的数据交流、建立大型的公开的数据库、覆盖更多的疾病类型和人种^[37]。数据库的建立是 AI 深度学习的基础,高质量的数据库毫无疑问将催生更多更强大的 AI 产品。

随着计算机技术的迭代,人工智能的算法本身也将不断优化,未来可以预见 AI 运算速度的进一步提升,算法训练成本逐渐降低,从而使更多企业和各级医疗机构参与到 AI 产品的构建中。同时,AI 在眼科的应用有着多方位发展的趋势。AI 设备在辅助诊断的同时,也会参与到患者疾病的管理、治疗效果的评估、协助制定个性化的最优治疗方案,甚至完成相关的眼部手术操作等过程中。随着越来越多的 AI 算法投入真实应用,产生数据反馈又可用于研究,研究人员可因此不断校正调整优化原有算法和参数,提升算法的准确性和稳定性。

参考文献

- 1 Le CY, Bengio Y, Hinton G, et al. Deep learning. *Nature* 2015; 521 (7553):436-444
- 2 Zhang X, Zou J, He K, et al. Accelerating very deep convolutional networks for classification and detection. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 2016; 38(10):1943-1955
- 3 Shin HC, Roth HR, Gao M, et al. Deep convolutional neural networks for computeraided detection; cnn architectures, dataset characteristics and transfer learning. *IEEE Trans Med Imaging* 2016; 35(5):1285-1298
- 4 Ramanishka V, Das A, Zhang J, et al. 2016. Top-down visual saliency guided by captions. <https://arxiv.org/abs/1612.07360>
- 5 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
- 6 Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE, et al. ImageNet classification with deep convolutional neural networks. *Commun ACM* 2017; 60(6):84-90
- 7 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
- 8 Cabitza F, Rasoini R, Gensini GF, et al. Unintended Consequences of Machine Learning in Medicine. *JAMA* 2017; 318(6):517-518
- 9 Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35(3):556-564
- 10 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
- 11 Ting DS, Cheung GC, Wong TY, et al. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2016; 44(4):260-277

- 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 Li Z, Keel S, Liu C, *et al.* An Automated Grading System for Detection of Vision-Threatening Referable Diabetic Retinopathy on the Basis of Color Fundus Photographs. *Diabetes Care* 2018; 41(12):2509-2516
- 14 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
- 15 Abramoff MD, Lavin PT, Birch M, *et al.* Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *NPJ Digit Med* 2018; 1:39
- 16 Chew EY, Clemons TE, Agrón E, *et al.* Effect of omega-3 fatty acids, lutein/zeaxanthin, or other nutrient supplementation on cognitive function: the areds2 randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314(8):791-801
- 17 Wong WL, Su X, Li X, *et al.* Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2(2):106-116
- 18 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
- 19 Grassmann F, Mengelkamp J, Brandl C, *et al.* A deep learning algorithm for prediction of age-related eye disease study severity scale for age-related macular degeneration from color fundus photography. *Ophthalmology* 2018; 125(9):1410-1420
- 20 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
- 21 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
- 22 Chakravarty A, Sivaswamy J. A supervised joint multi-layer segmentation framework for retinal optical coherence tomography images using conditional random field. *Comput Methods Programs Biomed* 2018; 165:235-250
- 23 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
- 24 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
- 25 Halupka KJ, Antony BJ, Lee MH, *et al.* Retinal optical coherence tomography image enhancement via deep learning. *Biomed Opt Express* 2018; 9(12):6205-6221
- 26 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
- 27 Yousefi S, Kiwaki T, Zheng Y, *et al.* Detection of longitudinal visual field progression in glaucoma using machine learning. *Am J Ophthalmol* 2018; 193:71-79
- 28 Kazemian P, Lavieri MS, Van Oyen MP, *et al.* Personalized prediction of glaucoma progression under different target intraocular pressure levels using filtered forecasting methods. *Ophthalmology* 2018; 125(4):569-577
- 29 Blencowe H, Moxon S, Gilbert C, *et al.* Update on blindness due to retinopathy of prematurity globally and in India. *Indian Pediatr* 2016; 53(Suppl 2):89-92
- 30 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
- 31 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
- 32 Mazzaferrri J, Larrivée B, Cakir B, *et al.* A machine learning approach for automated assessment of retinal vasculature in the oxygen induced retinopathy model. *Sci Rep* 2018; 8(1):3916
- 33 Xiao S, Bucher F, Wu Y, Rokem A, *et al.* Fully automated, deep learning segmentation of oxygen-induced retinopathy images. *JCI Insight* 2017;2(24):97585
- 34 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
- 35 He J, Baxter SL, Xu J, *et al.* The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. *Nat Med* 2019; 25(1):30-36
- 36 Xu J, Xue KM, Zhang K, *et al.* Current status and future trends of clinical diagnoses via image-based deep learning. *Theranostics* 2019; 9(25):7556-7565
- 37 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