

人工智能在眼科学领域的应用研究进展

王耿媛 综述 袁进 审校

中山大学中山眼科中心 眼科学国家重点实验室, 广州 510060

通信作者: 袁进, Email: yuanjincornea@126.com

【摘要】 人工智能(AI)作为一种寻求模拟人类智能处理问题方法的计算机科学,现阶段在众多领域发展迅猛。AI在眼科领域研究应用日趋增多。随着医疗信息化和互联网医疗的发展,医疗数据和机器学习算法不断积累,在技术和应用的发展过程中,AI系统不断优化和升级。本文从数据需求、来源及格式,相关算法应用与优化创新和硬件算力需求及提升3个方面对AI在眼科领域应用现状进行综述,分析AI在眼科领域应用的发展现状、面临的挑战及未来的发展方向。尽管现阶段AI的发展应用仍存在亟待解决的问题,但相信在不久的将来,AI将在临床医学中发挥重要的作用。

【关键词】 人工智能; 眼科; 医学大数据; 人工智能算法

基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFC0112400)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.08.018

Application of artificial intelligence in ophthalmology

Wang Gengyuan, Yuan Jin

Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, State Key Laboratory of Ophthalmology, Guangdong Eye Diagnosis and Treatment Innovation Engineering Technology Research Center, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Yuan Jin, Email: yuanjincornea@126.com

【Abstract】 As a computer science that seeks to simulate the problem of human intelligence, artificial intelligence (AI) is developing rapidly in many fields. The application of AI in the field of ophthalmology is increasing. With the development of medical informatization and internet medical care, medical data and machine learning algorithms continue to accumulate, and AI systems are continuously optimized and upgraded during the development of technology and applications. This paper summarized the application status of AI in ophthalmology from the aspects of data demand, source and format, application and optimization innovation of related algorithms, demand and improvement of hardware computing force, and analyzed the development status, challenges and future directions. Although there are some problems to be solved in the current development and application of AI, it is believed that AI will play an important role in clinical medicine in the near future.

【Key words】 Artificial intelligence; Ophthalmology; Medical big data; Artificial intelligence algorithm

Fund Program: National Key R&D Program (2017YFC0112400)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.08.018

1956年达特茅斯学院的会议上首次提出“人工智能”(artificial intelligence, AI)这个名词, AI用计算机模拟人类的智能行为,经历了从早期直接模仿人类的逐步推理,到利用概率和经济学概念发展的处理不确定或不完整咨询,再到如今需要快捷、直观判断解决问题,模拟人类大脑结构重现“次表征性的”解决问题方法的一系列阶段^[1-2]。AI作为计算机科学的一个分支,应用领域的研究不断扩大,包括机器人、语言识别、图像识别、自然语言处理和辅助专家决策系统等。医学AI最早可以追溯到20世纪70年代早期^[3]。经历数代更新发展,如今AI在一些疾病诊断方面的准确性已经可以与医学专家媲美。眼部疾病的辅助检查通常以影像信息为主,诊断受限于医生的

经验以及专业水平。AI技术在眼科领域中的应用提供多元化的辅助医疗模式,在很大程度上提高这些常见眼科疾病的诊疗效率。眼科AI技术得到了全世界临床工作者的广泛关注。AI以机器学习、数据挖掘为两大技术核心,在各自发展过程中相互助益,促进彼此在技术和应用上实现优化和升级,两者技术范畴上有所交叉,集中体现在数据、算法以及算力3个方面。因此,本文将从大数据、相关算法应用以及算力需求这3个方面探讨AI在眼科疾病中的应用进展。

1 AI和大数据

AI中的深度学习让搜集大数据成为可能,机器训练需要足

够多的样本,如棋步算法、无人驾驶、人脸识别、网页搜索等等高级应用中用到的深度学习及其对应的各种神经网络等都与大数据有关^[4]。

在医疗行业,其相关的大数据是多元化的,包括临床数据、基因数据和大健康数据。从数据存储的角度看,有结构化的数据,如化验单、处方等常量指标数据;有半结构化的数据,如住院小结、出院小结、入院首页等文字性描述的数据;还有无结构化的数据,如医疗影像数据;此外还包括记忆测序的组学数据及时间序列数据,如血压、心率、脉搏等各种流数据。总之,需要分析的医疗数据是多模式多样化的。随着电子病历的普及,高分辨率的影像图像、视频,医疗保健等非结构性数据的数量呈指数级增长,整个医疗行业的数据量庞大。据报告显示,2013 年全球医疗数据量为 153 EB,预计年增长率为 48%。到 2020 年,这个数字将达到 2 314 EB。

现阶段,眼科 AI 设计大多通过大量的病理图像和临床数据进行机器学习。这些数据包括存储在电子病历系统和图像存储数据库中的,如视网膜病变、青光眼和其他眼病患者诊断检查的大量影像资料,如彩色眼底照相、光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)、荧光素眼底血管造影、患者信息、检查记录等。数据挖掘和自然语言处理从非结构化数据(如临床记录和医学期刊)中提取信息,并将其转换为结构化数据,最后可以通过机器学习技术进行分析,构建临床有用的 AI 软件。

Poplin 等^[5]通过 284 335 例患者的数据训练深度学习算法(deep learning algorithm, DLA),从 2 个独立的(12 026 例患者、999 例患者)视网膜影像数据集中以极高的精度来预测心脑血管疾病的风险因素。在区分吸烟者和不吸烟者的视网膜影像时,曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.71。对于高血压患者和正常人群的视网膜影像,可以进一步将心脏收缩压的预测(平均来讲)精确到 11 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)范围内,对所有患有和不患有高血压的群体均可实现有效预测。

Gargeya 等^[6]利用 75 137 例糖尿病患者的彩色眼底照片训练和测试一种数据驱动的 DLA 模型,测得其敏感性为 94%,特异性为 98%,证明了该模型算法可用于眼底疾病的筛选;Gulshan 等^[7]用 2 组图像(其中一组图像由 9 963 张照片组成,另一组由 1 748 张照片组成)进行深卷积神经网络-Inception V3 模型学习,训练后敏感性达 90.3%,特异性达 87%,检测中、重度糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)或黄斑水肿的准确率分别为 98.1% 和 98.5%;Li 等^[8]通过使用 71 043 例患者非立体视网膜图像测试 DLA,对视网膜照片中的 DR 严重程度进行了评分,针对独立的多种族数据集的测试, AUC 达 92.5%,灵敏度达 98.5%;Venhuizen 等^[9]用 4 381 例 OCT 图像研究年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)严重程度评级的机器学习程序,敏感性为 98.2%,特异性为 91.2%;Li 等^[10]开发了用于检测青光眼性视神经病变的 DLA 程序,检测青光眼性视神经病变敏感性和特异性分别为 95.6% 和 92%, AUC 为 0.986。世界各地的其他团队也都不断在影像数据与 AI 的结合上探索和研究,用于诊断和评估 DR、

白内障、AMD 和青光眼等眼部疾病^[11-18]。

综上所述,随着 AI 在眼科方面的不断创新发展,算法日益强大,其对数据需求也持续发展,效率和准确性不断提高。大量数据帮助 DLA 提升准确性,提高筛查效率,辅助眼科医生进一步评估和治疗。

2 AI 相关算法与应用

作为 AI 的技术实现,机器学习已发展为涉及概率论、统计学、逼近论、凸分析、计算复杂性理论等多学科的交叉科学。机器学习优化计算机程序的性能标准分类包括监督学习、无监督学习、半监督学习,算法诸如人工神经网络、决策树、感知器、支持向量机、集成学习 AdaBoost、降维与度量学习、聚类 and 贝叶斯分类器等。

2016 年 3 月,Alpha Go Master 在训练过程中使用了大量人类棋手的棋谱,最终击败最强的人类围棋选手。2017 年 10 月 19 日,DeepMind 的 AlphaGo Zero 完全不依赖人类棋手的经验,采用了蒙特卡洛树搜索+DLA,经过 3 d 的训练,击败了 Master 版本^[19]。

眼科医学影像常用到的深度学习是机器学习的一个子集,是一个从数据中学习特征和任务的技术。眼科领域,对于 DR 的 AI 诊断算法不断得以改进,从单一数据集、手动特征提取发展为大数据样本、自动化特征提取,并添加多种通用特征描述,使诊断更细化、通用化。2018 年 4 月,美国 FDA 批准了首款使用 AI 检测糖尿病患者视网膜病变的医疗设备 IDx-DR。IDx-DR 软件算法首先指示上传的图像是否具有足够高的质量以获得结果,然后分析图像以确定患者是否患有 DR。在一项使用超过 900 张图像的临床试验中, IDx-DR 检测 DR 的准确率为 87%,对无发病患者的识别准确率为 90%。

DeepMind 的 de Fauw 等^[20]将一种新的深度学习架构应用于一组临床上异质性的三维 OCT,通过在 2 个不同的神经网络间插入可解释性表征而将它们结合起来。第 1 个神经网络是分割网络,它能分析 OCT 扫描,从而提供不同类型的视网膜组织和观察到的疾病特征,如出血、病变或其他眼病症状,帮助眼科专家深入了解系统学习方式。第 2 个神经网络为分类网络,它能分析特征图,为临床医生提供诊断意见和转诊推荐,该神经网络将这种推荐表示为百分比,让临床医生能了解算法对其分析的置信度。

Keremany 等^[21]使用了一种新的迁移学习算法,这种算法可以将已训练好的模型参数迁移到新的模型来帮助新模型训练。由于大部分数据或任务是存在相关性的,因此通过这种算法只需要架构训练小样本数据的神经网络,进而可以缩小数据需求。他们应用这种方法到 OCT 的数据集图像,开发了用于从 OCT 图像中检测脉络膜新生血管、糖尿病性黄斑水肿和玻璃疣的 AI 系统,进一步证明了其普遍适用性。

Mazzaferrri 等^[22]开发了一种新的机器学习算法,这种算法可以自动简化繁琐的早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)诊断过程。同样, Xiao 等^[23]开发并训练了一种深度学习神经网络,这种 AI 算法程序可以量化新生血管的面积百分比

和氧诱导视网膜病变模型的其他关键值,并且该 AI 的图像分析系统可以使用广角视网膜图像对 ROP 进行分级。

Ataer-Cansizoglu 等^[24]创建了一个新的 AI 算法程序,用于提取血管特征,如曲折和扩张,对比其他特征有着 95% 的诊断准确率。在各种疾病上,相关算法的应用层出不穷,效率和准确性也在不断提升^[25-29]。AI 诊断算法不断得以改进,从数据中学习特征和任务的技术,使得数据使用更加有效丰富,有效避免了必须按照特征规范或如何权衡数据以提供更准确的预测任务,临床应用效果较好。

3 AI 及其算力

通俗来讲, AI 可以看作算法+算力+数据。现阶段 AI 是弱 AI,特点是小算法和大数据。随着计算规模不断扩展,从单机到集群再到云计算,计算复杂度越来越大, AI 训练任务中使用的算力正呈指数级增长。因此,要处理海量数据,则需要强有力的处理器,需要更强的算力。

自 2013 年以来,人们对于算力的需求增长了超过 300 000 倍, DLA 模型需要耗费大量时间和算力,所以,爆炸增长的 AI 算力需求是目前制约 AI 发展的主要瓶颈。AI 的算力可以从硬件设计层面切入分析。

对于 AI 算力而言,其硬件方面主要影响因素包括芯片的材料选取、芯片的制造工艺以及包括计算架构在内的硬件系统设计 3 个方面。目前,很多生产硬件的创业公司都在开发 AI 专用芯片,芯片的计算力也会随之大幅提高。此外,也可以仅通过重配置硬件,以更少的经济成本得到相同的计算次数^[30]。

4 AI 发展需解决的关键问题

AI 将来会在眼科医疗中发挥重要作用,并且它可能极大地辅助医生诊疗,并给患者提供循证的个性化医疗,但也存在一些问题和挑战:(1) AI 的特性决定了在初期要依靠高质量的数据来进行训练并优化算法,从而保证高精度。高质量数据意味着需要数据集足够多,有代表性,数据的标签也必须非常准确,但是目前大量的影像资料还没有实现电子化和数据化,再加上数据源头多、类型多、结构复杂、标准不统一等特征,导致获得真正高质量的有效数据成本高昂,标注质量参差不齐^[31]。此外,数据的标准化还有通用的法则来遵循,在算法层,深度学习的调参也并没有规律可循,这些诸多不确定性致使 AI 在不同的数据集上的性能不同,鲁棒性差。(2) AI 技术本身的不成熟性,导致其存在一系列风险,很多底层技术仍处于研发阶段,很多问题并没有得到解决。在临床应用中, AI 也只是能够精准识别少数病种,离大规模突破还有很远的距离。(3) AI 的黑箱性使得无从知晓和预测,也无法掌控,由此带来一系列法律和伦理挑战。AI 在眼科医疗影像中还只是辅助角色,医生仍需要对影像和医疗决策负全部责任。AI 时代,大数据价值加速溢出的同时,也加大了数据泄露的安全隐患,个人隐私安全面临前所未有的挑战。

医疗在依赖于医生的技能和经验的同时,也在寻求建立一个患者诊断和治疗的标准化过程。由于疾病的有效诊断和治

疗依赖于临床、分子、影像学和基因组数据的多重试验信息的整合, AI 辅助诊断可以将多领域专家的知识转化为统一的智能模型,提供多元和高效的辅助医疗模式。AI 可以使偏远地区基层医疗工作者获得经过提纯的世界医疗知识,可以大大提高医生的诊断效率和准确性,同时使患者和家属更好地控制和了解其医疗保健。总之, AI 正日益融入我们生活的各个方面,如医疗、健康、生物、语音、驾驶等,主动学习研究,不断跨越障碍才能从根本上推动 AI 医疗行业的发展和进步。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Recht M, Bryan RN. Artificial intelligence: threat or boon to radiologists? [J]. J Am Coll Radiol, 2017, 14 (11) : 1476-1480. DOI: 10.1016/j.jacr.2017.07.007.
- [2] Andreas K; Michael H. Siri, Siri in my hand, who's the fairest in the land? On the interpretations, illustrations and implications of artificial intelligence [J]. Business Horizons, 2019, 62 (1) : 15-25.
- [3] Patel VL, Shortliffe EH, Stefanelli M, et al. The coming of age of artificial intelligence in medicine [J]. Artif Intell Med, 2009, 46 (1) : 5-17. DOI: 10.1016/j.artmed.2008.07.017.
- [4] Horvitz E. AI, people, and society [J]. Science, 2017, 357 (6346) : 7. DOI: 10.1126/science.aao2466.
- [5] Poplin R, Varadarajan AV, Blumer K, et al. Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning [J]. Nat Biomed Eng, 2018, 2 (3) : 158-164. DOI: 10.1038/s41551-018-0195-0.
- [6] Gargeya R, Leng T. Automated identification of diabetic retinopathy using deep learning [J]. Ophthalmology, 2017, 124 (7) : 962-969. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.02.008.
- [7] 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 [J]. JAMA, 2016, 316 (22) : 2402-2410. DOI: 10.1001/jama.2016.17216.
- [8] 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 [J]. Diabetes Care, 2018, 41 (12) : 2509-2516. DOI: 10.2337/dc18-0147.
- [9] Venhuizen FG, van Ginneken B, van Asten F, et al. Automated staging of age-related macular degeneration using optical coherence tomography [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58 (4) : 2318-2328. DOI: 10.1167/iovs.16-20541.
- [10] Li Z, He Y, Keel S, et al. Efficacy of a deep learning system for detecting glaucomatous optic neuropathy based on color fundus photographs [J]. Ophthalmology, 2018, 125 (8) : 1199-1206. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.01.023.
- [11] Abramoff MD, Lou Y, Erginay A, et al. Improved automated detection of diabetic retinopathy on a publicly available dataset through integration of deep learning [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57 (13) : 5200-5206. DOI: 10.1167/iovs.16-19964.
- [12] Leng T, Gargeya R. A deep learning approach for automatic identification of referral-warranted diabetic retinopathy [J/OL]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58 : 825 [2019-03-20]. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2637253>.
- [13] Smolek MK, Vujosevic S, Piermarocchi S, et al. An expert system for diabetic retinopathy screening with a non-mydratric, operator-free fundus camera [J/OL]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49 : 2725 [2019-05-10]. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2378136>.
- [14] Acharya UR, Mookiah MR, Koh JE, et al. Novel risk index for the identification of age-related macular degeneration using radon transform and DWT features [J]. Comput Biol Med, 2016, 73 : 131-140. DOI: 10.1016/j.combiomed.2016.04.009.

- [15] Aslam TM, Zaki HR, Mahmood S, et al. Use of a neural net to model the impact of optical coherence tomography abnormalities on vision in age-related macular degeneration[J]. *Am J Ophthalmol*, 2018, 185 : 94-100. DOI:10.1016/j.ajo.2017.10.015.
- [16] Bogunovic H, Montuoro A, Baratsits M, et al. Machine learning of the progression of intermediate age-related macular degeneration based on OCT imaging[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58 (6) : 141-150. DOI:10.1167/iovs.17-21789.
- [17] Kim SJ, Cho KJ, Oh S. Development of machine learning models for diagnosis of glaucoma [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12 (5) : e0177726 [2019-04-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28542342>. DOI: 10.1371/journal.pone.0177726.
- [18] Long EP, Lin HT, Liu ZZ, et al. An artificial intelligence platform for the multihospital collaborative management of congenital cataracts [J/OL]. *Nat Biomed Eng*, 2017, 1 : 24 [2019-04-24]. <https://www.nature.com/articles/s41551-016-0024>.
- [19] Silver D, Schrittwieser J, Simonyan K, et al. Mastering the game of Go without human knowledge [J]. *Nature*, 2017, 550 (7676) : 354-359. DOI:10.1038/nature24270.
- [20] de Fauw J, Ledsam JR, Romera-Paredes B, et al. Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease[J]. *Nat Med*, 2018, 24 (9) : 1342-1350. DOI:10.1038/s41591-018-0107-6.
- [21] Kermany DS, Goldbaum M, Cai W, et al. Identifying medical diagnoses and treatable diseases by image-based deep learning [J]. *Cell*, 2018, 172 (5) : 1122-1131. DOI:10.1016/j.cell.2018.02.010.
- [22] Mazzaferri J, Larrivée B, Cakir B, et al. A machine learning approach for automated assessment of retinal vasculature in the oxygen induced retinopathy model [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 3916. DOI:10.1038/s41598-018-22251-7.
- [23] Xiao S, Bucher F, Wu Y, et al. Fully automated, deep learning segmentation of oxygen-induced retinopathy images [J]. *JCI Insight*, 2017, 2 (24) DOI:10.1172/jci.insight.97585.
- [24] Ataer-Cansizoglu E, Bolon-Canedo V, Campbell JP, et al. Computer-based image analysis for plus disease diagnosis in retinopathy of prematurity: performance of the “i-ROP” system and image features associated with expert diagnosis [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2015, 4 (6) : 5. DOI:10.1167/tvst.4.6.5.
- [25] Takahashi H, Tampo H, Arai Y, et al. Applying artificial intelligence to disease staging: Deep learning for improved staging of diabetic retinopathy [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12 (6) : e0179790 [2017-04-26]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0179790>. DOI:10.1371/journal.pone.0179790.
- [26] Wong TY, Bressler NM. Artificial intelligence with deep learning technology looks into diabetic retinopathy screening [J]. *JAMA*, 2016, 316 (22) : 2366-2367. DOI:10.1001/jama.2016.17563.
- [27] Treder M, Laueremann JL, Eter N. Automated detection of exudative age-related macular degeneration in spectral domain optical coherence tomography using deep learning [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256 (2) : 259-265. DOI:10.1007/s00417-017-3850-3.
- [28] Venhuizen FG, van Ginneken B, van Asten F, et al. Automated staging of age-related macular degeneration using optical coherence tomography [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58 (4) : 2318-2328. DOI:10.1167/iovs.16-20541.
- [29] 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]. *J Glaucoma*, 2017, 26 (12) : 1086-1094. DOI:10.1097/IJG.0000000000000765.
- [30] Jha S, Topol EJ. Adapting to artificial intelligence: radiologists and pathologists as information specialists [J]. *JAMA*, 2016, 316 (22) : 2353-2354. DOI:10.1001/jama.2016.17438.
- [31] Cabitza F, Rasoini R, Gensini GF. Unintended consequences of machine learning in medicine [J]. *JAMA*, 2017, 318 (6) : 517-518. DOI:10.1001/jama.2017.7797.

(收稿日期:2019-05-30 修回日期:2019-07-11)

(本文编辑:刘艳)

读者·作者·编者

本刊对医学研究中知情同意和医学伦理学描述的要求

根据国际医学期刊编辑委员会提供的“生物医学期刊投稿统一要求”的表述,本刊对作者撰写稿件时关于“知情同意”和“医学伦理学”的描述提出如下要求:

(1) 知情同意 在未事先获得知情同意的情况下,患者有隐私不被侵犯的权力。患者的身份信息,包括姓名、来源、住院号等均不应该以文字、图片或家系信息的方式在出版物上公开,除非这些信息对于本研究是必需的,如需在出版物上显示,应征得患者(或者父母、监护人)签署的书面同意书。

发表的文章中应该省略不必要的患者个人信息,但难以做到完全匿名时(如在照片中掩盖患者的眼部,不足以保护患者的隐私权),应提供知情同意的信息。如果用改变患者的身份特征(如遗传家系等)以保护患者隐私权的方法,作者应该确保这些改变不影响研究的科学性,并且编辑应在文中对此予以说明。

(2) 医学伦理学 以人体为实验对象的研究,作者应该提及试验步骤是否符合相应的负责机构、国家委员会或 1975 年赫尔辛基宣言(2005 年修订)的医学伦理学标准。如果研究过程对是否符合赫尔辛基宣言有疑问或存在一定的问题,作者应当做出客观说明并解释研究的合理性,提交已通过审查机构的批准情况。以动物为实验对象的研究,作者应当说明是否遵循当地的相关机构、学会(国内或国外)及国家实验动物保护和和使用指南。

本刊对来稿中组织病理学彩色图片及电子显微镜图片中标尺的要求

如果作者稿件中包含有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、电子显微镜图片,为了反映组织标本大小的最精确尺度,请在电子版图片的左下方附注标尺。

(本刊编辑部)