

· 综述 ·

人工智能在糖尿病视网膜病变诊断中应用的研究进展

董荣娜 李晶

天津医科大学朱宪彝纪念医院内分泌科,天津市内分泌研究所,卫健委激素与发育重点实验室,天津市代谢性疾病重点实验室 300134

通信作者:李晶,Email:2003-victor@163.com

【摘要】 人工智能已经成为计算机研究领域的热点,并开始应用于医疗保健领域,其在减少人工负担、质量保证和可及性方面优势显著。糖尿病视网膜病变的早期诊断,对预防疾病的进展有重要的意义,因为眼科医师数量远远满足不了诊断的需求,便催生了人工智能技术在糖尿病视网膜病变诊断方面的积极应用。近年来人工智能技术在糖尿病视网膜病变诊断中的应用,为糖尿病视网膜病变的早期诊断提供了新的思路。

【关键词】 人工智能;糖尿病视网膜病变;糖尿病

基金项目:天津市科技计划项目(18ZXZNSY00280);天津市教委社会科学重大项目(2019JWZD54);天津医科大学朱宪彝纪念医院科研基金(2008DX02)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200328-03075

Advances in the application of artificial intelligence in the diagnosis of diabetic retinopathy Dong Rongna, Li Jing. Department of Endocrinology, Laboratory of Hormones and Development, Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Chu Hsien-I Memorial Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China

Corresponding author: Li Jing, Email:2003-victor@163.com

【Abstract】 Artificial intelligence (AI) has emerged as a hot field in computer science research. Healthcare affordability, quality, and accessibility can be amplified by using this technology. Early diagnosis of diabetic retinopathy is very important for the prevention of diabetic retinopathy. There is a significant disparity in the number of ophthalmologists and the need for diagnosis, which leads to the active application of artificial intelligence technology in the diagnosis of diabetic retinopathy. The application of artificial intelligence technology in the diagnosis of diabetic retinopathy in recent years, provides a new way for the early diagnosis of diabetic retinopathy.

【Key words】 Artificial intelligence; Diabetic retinopathy; Diabetes mellitus

Fund program: Tianjin Science and Technology Program(18ZXZNSY00280); Major Projects of Tianjin Municipal Education Commission Foundation(2019JWZD54); Scientific Research Funding of Tianjin Medical University Chu Hsien-I Memorial Hospital(2008DX02)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200328-03075

人工智能(artificial intelligence)是计算机领域重要的前沿技术^[1],简言之,就是通过软件/机器模拟人类的智能,它的本质是一个计算机系统替代人类认知的技术。人工智能可以按照既定的学习步骤,像人类一样不断的学习和进化。本质上,这种形式的“高级训练”允许计算机判断和权衡不同结果^[2],就是让计算机像一个专业的医生一样去处理问题。

糖尿病视网膜病变(DR)是一种可以导致严重视力损害的眼科疾病,是糖尿病患者失明的主要原

因。往往只有到了 DR 晚期才会出现明显的症状。如果尽早发现,就可以通过早期干预来避免视力损害。目前,DR 的诊断面临着突出的问题:(1)大量的诊断任务压力巨大。(2)人工阅片效率低,患者得不到即时反馈。(3)优质医疗资源不足,漏诊、误诊存在^[3]。通过人工智能对眼底图像进行分析,将有助于减轻防治 DR 的卫生经济负担。尽早筛查可以使 90% 的患者避免失明^[4-5]。本文对这一领域的研究进展加以综述。

1 人工智能的原理

人工智能技术主要分为以下几大类:机器学习技术、自然语言处理方法、语音、视觉、专家系统、机器人技术等。到目前为止,眼科诊断中应用较多的是机器学习技术和深度学习技术。机器学习过程主要包括两部分:训练数据库和验证数据库^[6]。首先,将成千上万个不同情况的 DR 真实图像汇总为训练数据库,其中大量的数据都已经被真正的眼科专家按照分级标准进行特征性的诊断和标注。然后,设置特定的程序,让计算机不断的接触和识别训练数据库中的已知图像,在识别大量已经明确的视网膜图像之后,通过建立输入、输出模型,让计算机学会对 DR 进行诊断^[7]。类似一个年轻医生自然成长的过程,先学习理论,然后通过不断实践,由上级医生不断纠正和指导,从而提高自身水平,计算机也会不断通过验证数据库中的数据来验证建立的算法,从而不断提高诊断的准确性。

2 人工智能在 DR 诊断中的应用

2.1 基于数字化成像的远程 DR 诊断研究 糖尿病患者需要每年进行 1 次眼科检查,尤其对于危险因素没有得到良好控制的患者,早诊断、早治疗格外重要。但是现实中,接受年检的患者不超过 50%。可能是患者自身原因,也有医师不足或告知不充分的因素^[8]。相对简单的解决途径是先获取眼底彩色图像,然后远程发送给眼科专家判读。已经有许多国家开展了基于眼底照相技术的 DR 的远程医疗。常见的远程诊疗系统主要包含以下 3 个部分:(1)能够获取高质量视网膜图像的图像采集系统。(2)评估 DR 严重程度的图像阅片系统。(3)将诊断结果传达给基层医师或患者的临床协调系统。包括英国的 NHS 系统下的 National Health System Diabetic Eye Screening Program(NDESP)项目,还有美国 Joslin Vision Network(JVN)等远程医疗诊断网络,都一定程度的改善了糖尿病患者致盲率。国内也有类似的项目,如北京市西城区德胜社区卫生服务中心建立社区 DR 远程筛查系统,也取得了很好的效果^[9]。这样虽然提高了筛查率,但仍然存在经济成本和时间成本问题。与远程诊疗系统配套的便携设备是下一代远程设备的发展趋势。如手机设备不仅具备眼底图像采集功能,还将视力眼压等眼科软件、血糖、血压等全身情况监测软件集于一身,既便携、好操作,又简化了就诊和护理的流程。此外,智能手机软件还可以整合数据,便于随访。但还要依赖专

业眼科医师进行分析诊断,以准确的制定后续的诊疗和随访方案。这就催生了使用全自动的基于人工智能的分级系统评估图像的需求。

2.2 基于深度学习的人工智能软件在 DR 诊断中的应用 深度学习被认为是一种很有前途的图像/视频分类和检测技术,它受到大脑神经元的启发,是人工智能的一个子领域。近几年基于眼底照相的糖网人工智能诊断技术是众多眼科疾病 AI 研发的首选目标。在国外,Google 团队研发了糖网人工智能诊断系统,其研究成果主要是基于国际上的公开数据集^[10]。2018 年 4 月,美国食品药品监督管理局批准了一种人工智能算法,由 IDX 公司研发,与眼底照相机结合用于自动识别眼底疾病^[11]。人工智能领域在眼科诊断中的高度聚焦,催生了多项利用视网膜图像来测试人工智能诊断系统的研究。Wong 等^[12]提出基于微动脉瘤和出血的 DR 的分期模型。Yazid 等^[13]发表了基于反面阈值法的硬渗出和视盘的分析模型。Akyol 等^[14]通过使用关键点检测、纹理分析和视觉字典技术进行眼底视盘图像检测。研究表明,计算机智能自动检测的敏感性为 75%~94.7%,特异性和准确性相当。另外,一项使用基于智能手机的眼底摄影系统的研究也显示了积极的结果^[15]。研究报告称,EyeArt 软件用于手机拍摄的视网膜图像时,检测 DR 的灵敏度高达 95% 以上^[16]。最近,EyeNuk 对传统台式眼底照相机拍摄的视网膜图像进行的研究表明,EyeArt 智能系统对 DR 筛查的敏感性为 91.7%,特异性为 91.5%^[17]。Ting 等^[18]用传统眼底照相机拍摄了多张视网膜图像,研究表明,深度学习在识别 DR 方面具有很高的灵敏度和特异度。一个自动远程 DR 筛选程序——智能视网膜成像系统,将免散瞳视网膜图像与早期治疗 DR 研究的标准数据集图像进行比较,可根据病变情况提出转诊建议,其具有良好的灵敏度和较低的假阴性率。

IDx-DR 是美国食品药品监督管理局批准的第一个在非眼科医疗从业人员用于检测 DR 的人工智能算法,每只眼睛需要拍摄两张 45 度数字图像(一张以黄斑为中心,一张以视神经为中心),眼底图像会被发送到云服务器^[11]。然后,服务器利用 IDx-DR 软件和“深度学习”算法,通过与眼底图像的大数据集进行自主比较,仅在 20 s 内提供诊断结果,并建议转诊或复查,该技术的灵敏度和特异度分别为 87.4% 和 89.5%,而且可用于非眼科专业人

员^[19]。目前,我国 DR 的标准测试集尚属于空白,还需建立高质量的 DR 标准测试集,并推动共享,以推动我国眼科人工智能技术良好、健康发展。

2.3 基于光学相干断层扫描(OCT)成像的人工智能在 DR 诊断中的应用 OCT 是一种非损伤、非接触性、在活体上对视网膜的细微结构进行横截面扫描的检查方法,是临床上诊断视网膜病变的重要手段,对于黄斑水肿的判断尤为重要。糖尿病性黄斑水肿是糖尿病患者失明的主要原因。既往都是设备扫描后再人为判断疾病程度,随着人工智能技术的应用,Chan等^[20]整合了几种深度学习程序来区分正常和糖尿病性黄斑水肿受试者的 OCT 图像。他们联合应用了 Alexnet、Vggnet 和 Googlenet 的深度学习特点,使用两个数据集(来自新加坡眼科研究所和香港中文大学),其软件判断的准确性高达 93.75%。Alsaih等^[21]使用新加坡眼科研究所的数据集,比较各种机器学习技术,研发的最佳识别糖尿病性黄斑水肿的数据集敏感性为 87.5%,特异性为 87.5%。另外,Gerendas等^[22]研究关注机器学习在检测和分析糖尿病性黄斑水肿患者预后方面的潜力,结果显示 312 个潜在的预测特征可以预测最佳矫正视力的预后。Hecht等^[23]开发的一个机器学习程序,利用 OCT 图像参数,包括硬性渗出物、视网膜下液体的存在、黄斑水肿的类型和视网膜层内囊肿的位置,来区分糖尿病性黄斑水肿和假性眼球囊样黄斑水肿,该程序敏感性 94%~98%,特异性 94%~95%,其在治疗方案的制定方面有重要的指导意义。随着人工智能在这一领域的稳定性和适用性的增强,人们希望这些算法能够对各种疾病的诊断和管理产生积极影响。De Fauw等^[24]证明,一个基于 OCT 的人工智能分析程序在提供建议方面可以与眼科专家相匹配甚至超过专家,经过 14 884 次 OCT 的训练,它甚至能够通过 OCT 扫描识别眼科急症。Keremany等^[25]还利用深度学习开发了一种基于 OCT 检查的临床决策支持系统,可用于诊断分析和提供诊疗建议。还有人工智能程序,可以用于评估预测抗血管内皮生长因子治疗的必要性,类似的程序也可能很快被用于帮助筛查或监控患者^[26]。

3 人工智能的局限性

尽管人工智能能够带来很多积极的变化,但是也有其局限性。鉴于有装置的敏感性和特异性低于 90%,理论上 10 例患者中可能有 1 例出现假阳性和假阴性结果^[11]。所以,它不是绝对安全的。因此,

必须提前告知患者和医生,目前的设备不是 100% 可靠的。假阴性结果可能会提供一种关于视网膜病变状态的伪安全感。目前,全面的眼科检查仍然是筛查的黄金标准,除非得到适当的证明,否则还不能完全用人工智能设备代替。除了 DR 外,糖尿病还有许多眼部表现,包括青光眼、老年性黄斑变性、白内障、干眼症等。对这些患者进行全面的检查是正确诊断和治疗的必要条件。虽然一定比例或更高的受试者可以通过 IDx-DR 检测到,但许多微小的病变会因为无法检测而被忽略。

综上所述,人工智能在医学诊断中的应用,尤其是在眼科领域的应用,预示着一个新时代的到来。它极有可能完全改变 DR 的诊疗模式。目前基于广域成像和 OCT 血管造影的血管分析可能对于 DR 的诊断更为精准。然而,较高的成本会限制其有效应用。使用人工智能对眼部成像、系统参数和其他血清生物标志物进行分析,可提供更全面的诊断建议,未来可能比人类专家的诊断更为精准。

尽管人工智能还存在很多局限,但人工智能的应用,无疑可以让医生减轻工作负担,提高诊疗效率,为卫生服务行业带来了非常积极的支持。2019 年中国医药教育协会智能医学专委会智能眼科学组牵头发布了“基于眼底照相的 DR 人工智能筛查系统应用指南”,以促进人工智能在 DR 中的合理应用^[27]。虽然人工智能对卫生保健部门有帮助,但以目前的研究水平还不能完全代替临床医生,仍然需要人工智能不断的自我优化和完善,以带来更多新的希望。

参 考 文 献

- [1] Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine[J]. *Metabolism*, 2017, 69S: S36-S40. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.01.011.
- [2] Jiang F, Jiang Y, Zhi H, et al. Artificial intelligence in health-care: past, present and future[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2017, 2(2): 230-243. DOI: 10.1136/svn-2017-000101.
- [3] 杨玲,沈玺. 糖尿病性视网膜病变与干眼的相关性研究[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18(4): 744-747. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.4.39.
- [4] 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.
- [5] Xu Y, Wang Y, Liu B, et al. The diagnostic accuracy of an intelligent and automated fundus disease image assessment system

- with lesion quantitative function (SmartEye) in diabetic patients [J]. BMC Ophthalmol, 2019, 19 (1) : 184. DOI: 10. 1186/s12886-019-1196-9.
- [6] Hill BL, Brown R, Gabel E, et al. An automated machine learning-based model predicts postoperative mortality using readily-extractable preoperative electronic health record data [J]. Br J Anaesth, 2019, 123 (6) : 877-886. DOI: 10. 1016/j. bja. 2019. 07. 030.
- [7] Suzuki K. Overview of deep learning in medical imaging [J]. Radiol Phys Technol, 2017, 10 (3) : 257-273. DOI: 10. 1007/s12194-017-0406-5.
- [8] Murchison AP, Hark L, Pizzi LT, et al. Non-adherence to eye care in people with diabetes [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2017, 5 (1) : e000333. DOI: 10. 1136/bmjdc-2016-000333.
- [9] 梁舒婷, 才艺, 白向丽, 等. 北京市德胜社区糖尿病视网膜病变远程筛查系统的应用 [J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36 (1) : 40-45. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 01. 009.
- [10] 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.
- [11] US Food and Drug Administration. FDA permits marketing of artificial intelligence-based device to detect certain diabetes-related eye problems. 2018. Available from: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm604357.htm>. Published April 11.
- [12] Wong LY, Acharya R, Venkatesh YV, et al. Identification of different stages of diabetic retinopathy using retinal optical images [J]. Inf Sci, 2008, 178 (1) : 106-121. DOI: 10. 1016/j. ins. 2007. 07. 020.
- [13] Yazid H, Arof H, Isa HM. Automated identification of exudates and optic disc based on inverse surface thresholding [J]. J Med Syst, 2012, 36 (3) : 1997-2004. DOI: 10. 1007/s10916-011-9659-4.
- [14] Akyol K, Şen B, Bayır Ş. Automatic detection of optic disc in retinal image by using keypoint detection, texture analysis, and visual dictionary techniques [J]. Comput Math Methods Med, 2016, 2016: 6814791. DOI: 10. 1155/2016/6814791.
- [15] Yan Q, Zhao Y, Zheng Y, et al. Automated retinal lesion detection via image saliency analysis [J]. Med Phys, 2019, 46 (10) : 4531-4544. DOI: 10. 1002/mp. 13746.
- [16] Rajalakshmi R, Subashini R, Anjana RM, et al. Automated diabetic retinopathy detection in smartphone-based fundus photography using artificial intelligence [J]. Eye (Lond), 2018, 32 (6) : 1138-1144. DOI: 10. 1038/s41433-018-0064-9.
- [17] Bhaskaranand M, Ramachandra C, Bhat S, et al. Automated diabetic retinopathy screening and monitoring using retinal fundus image analysis [J]. J Diabetes Sci Technol, 2016, 10 (2) : 254-261. DOI: 10. 1177/1932296816628546.
- [18] 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 [J]. JAMA, 2017, 318 (22) : 2211-2223. DOI: 10. 1001/jama. 2017. 18152.
- [19] Abràmoff 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 [J]. NPJ Digit Med, 2018, 1: 39. DOI: 10. 1038/s41746-018-0040-6.
- [20] Chan GCY, Kamble R, Muller H, et al. Fusing results of several deep learning architectures for automatic classification of normal and diabetic macular edema in optical coherence tomography [J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2018, 2018: 670-673. DOI: 10. 1109/EMBC. 2018. 8512371.
- [21] Alsaih K, Lemaitre G, Rastgoo M, et al. Machine learning techniques for diabetic macular edema (DME) classification on SD-OCT images [J]. Biomed Eng Online, 2017, 16 (1) : 68. DOI: 10. 1186/s12938-017-0352-9.
- [22] Gerendas BS, Bogunovic H, Sadeghipour A, et al. Computational image analysis for prognosis determination in DME [J]. Vision Res, 2017, 139: 204-210. DOI: 10. 1016/j. visres. 2017. 03. 008.
- [23] Hecht I, Bar A, Rokach L, et al. Optical coherence tomography biomarkers to distinguish diabetic macular edema from pseudophakic cystoid macular edema using machine learning algorithms [J]. Retina, 2019, 39 (12) : 2283-2291. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000002342.
- [24] 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.
- [25] 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. e9. DOI: 10. 1016/j. cell. 2018. 02. 010.
- [26] Prah P, Radeck V, Mayer C, et al. OCT-based deep learning algorithm for the evaluation of treatment indication with anti-vascular endothelial growth factor medications [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2018, 256 (1) : 91-98. DOI: 10. 1007/s00417-017-3839-y.
- [27] 袁进. 基于眼底照相的糖尿病视网膜病变人工智能筛查系统应用指南 [J]. 中华实验眼科杂志, 2019, 37 (8) : 593-598. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2019. 08. 001.

(收稿日期: 2020-03-28)

(本文编辑: 刘欣)