doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.03.07
View this article at: https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2022.03.07

人工智能在眼底影像分析中的研究进展及应用现状

郭东琳[1] 综述 许发宝[2]，巩亚军[3]，项毅帆[3]，李强[1]，林浩添[3] 审校

(1. 中山大学医学院，广东 深圳 518107；2. 山东大学齐鲁医院眼科，济南 250012；3. 中山大学中山眼科中心，眼科学国家重点实验室，广东省眼科视觉科学重点实验室，广州 510060)

[摘 要] 近年来，眼科人工智能(artificial intelligence，AI)迅猛发展，眼底影像因易获取及其丰富的生物信息成为研究热点，眼底影像的AI分析在眼底影像分析中的应用不断深入、拓展。目前，关于糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy，DR)、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration，AMD)、青光眼等常见眼底疾病的临床筛查、诊断和预测已有较多AI研究，相关成果已逐步应用于临床实践。除眼科疾病以外，探究眼底特征与全身各种疾病之间的关系并据此研发AI诊断系统已经成为当下的又一热门研究领域。AI应用于眼底影像分析将改善医疗资源紧缺、诊断效率低下的情况，为多种疾病的筛查和诊断开辟“新赛道”。未来眼底影像AI分析的研究应着眼于多种眼底疾病的智能性、全面性诊断，对复杂性疾病进行综合性的辅助诊断；注重整合标准化、高质量的数据资源，提高算法性能、设计贴合临床的研究方案。

[关键词] 人工智能；眼底图像；深度学习；眼科

Research progress and application status of artificial intelligence in fundus image analysis

GUO Donglin[1], XU Fabao[2], GONG Yajun[3], XIANG Yifan[3], LI Qiang[1], LIN Haotian[3]

(1. School of Medicine, Sun Yat-sen University, Shenzhen Guangdong 518107; 2. Department of Ophthalmology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012; 3. State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Guangzhou 510060, China)

Abstract In recent years, artificial intelligence (AI) in ophthalmology has developed rapidly. Fundus image has become a research hotspot due to its easy access and rich biological information. The application of AI analysis in fundus image is under continuous development and exploration. At present, there have been many AI studies on clinical screening, diagnosis and prediction of common fundus diseases such as diabetic retinopathy (DR), age-related macular degeneration (AMD), and glaucoma, and related achievements have been gradually applied in clinical

收稿日期 (Date of reception)：2021–07–17

通信作者 (Corresponding author)：林浩添，Email: linht5@mail.sysu.edu.cn

基金项目 (Foundation item)：本科教学质量工程项目[教务(2021)93号]。This work was supported by the Undergraduate Teaching Quality Engineering Project, China [(2021) No. 93].

practice. In addition to ophthalmic diseases, exploring the relationship between fundus features and various diseases and developing AI diagnostic systems based on this has become another popular research field. The application of AI in fundus image analysis will improve the shortage of medical resources and low diagnostic efficiency, and open up a "new track" for screening and diagnosis of various diseases. In the future, research on AI analysis of fundus image should focus on the intelligent and comprehensive diagnosis of multiple fundus diseases, and comprehensive auxiliary diagnosis of complex diseases, and lays emphasis on the integration of standardized and high-quality data resources, improve algorithm performance, and design clinically appropriate research program.

Keywords artificial intelligence; fundus images; deep learning; ophthalmology

根据世界卫生组织2019年10月发布的世界视觉报告[1]，全球至少有22亿人存在视力障碍或失明。其中，糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy，DR)、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration，AMD)和青光眼是导致全球范围内不可逆性视力损伤的三大原因。由于这些眼部病变在早期往往没有明显症状而容易被患者忽略，导致患者因眼部症状来就诊时一般已经出现不同程度的不可逆视力损伤。因此，眼底疾病的常规筛查和早期诊断至关重要。此外，随着人口老龄化加速和人们生活方式的改变，DR、AMD和青光眼等眼病患者大幅增加，而现有的医疗资源分布不均，专业的眼科医生数量有限，无法实现大规模的人工筛查。同时，眼底影像生物信息丰富，可反映其他组织器官或系统的情况，有望应用于各种非眼科疾病的辅助诊断。因此，人工智能(artificial intelligence，AI)技术在眼底影像分类、识别和语义分割等方面的应用，有望实现眼底疾病的大范围筛查和早期诊断，一定程度上改善医疗资源缺乏的困境。

1 AI概述

AI是研究和开发用于模拟、延伸和扩展人类智能的理论、方法、技术及应用系统的一门新的技术科学，其概念于1956年由Mccarthy等在美国达特茅斯会议上首次提出[2]。AI是一种多维技术，具有多种组件，包括高级算法、机器学习(machine learning，ML)和深度学习(deep learning，DL)，其中ML和DL在医学AI领域得到了广泛的应用。ML是AI技术的一个子领域，它致力于研究如何通过计算的手段，利用经验来改善系统自身的性能。在计算机系统中，"经验"以"数据"形式存在，因此，ML的主要研究内容是关于在计算机上从数据中产生"模型"的算法，即"学习算法"。它的程序由机器编写，允许计算机在没有人工干预或帮助的情况下自动学习并分析数据集中的数据和信息之间潜在的相互关系，随后对验证数据集进行分类和输出。随着云计算、大数据时代的到来，计算能力的大幅提高可缓解训练低效性，训练数据的大幅增加则可降低过拟合风险，因此，以DL为代表的复杂模型开始受到人们的关注。DL是ML的子域，它不仅可以作为分类器，还可以利用神经网络来学习数据中的潜在特征[3]。典型的DL模型就是很深层的神经网络，神经网络将刺激输入到多层神经元中，对于不同的刺激，每一层神经元以不同的权重学习不同的特征，并逐渐形成一个个复杂的特征检测器，能直接从原始数据中提取相关的高阶特征，避免人工对数据的预处理[4]。换言之，通过多层处理，逐渐将初始的"低层"特征表示转换为"高层"特征表示后，用"简单模型"即可完成复杂的分类等学习任务，由此DL也可被理解为"特征学习"或"表示学习"。以往在ML用于现实任务时，描述样本的特征通常由人类专家来设计，这称为"特征工程"。特征的好坏对泛化性能有至关重要的影响，人类专家设计出好特征也并非易事，DL通过ML技术自身来产生好特征，使ML向"全自动数据分析"又前进了一步。

DL在眼底图像中的大多数应用可以粗略地分为分类、分割和合成任务。分类任务主要是诊断和分级，VGG-Net(visual geometry group-network)、InceptionNet[经典的卷积神经网络(convolutional neural network，CNN)]、ResNet(残

差神经网络)和DenseNet(密集卷积网络)是使用最广泛的分类骨干网络。分割任务中识别病变和生物标志物在疾病诊断中具有重要意义。除了上述用于分类的网络外，其他广泛用于眼底图像分割的网络还包括全卷积网络(fully convolution network，FCN)、SegNet(图像语义分割网络)、U-Net(使用FCN进行语义分割的算法)、MaskRCNN(实例分割模型)和DeeplabV3+(语义分割模型)。在眼底图像合成领域，生成对抗性网络(generative adversarial nets，GANs)占主导地位[5]。

目前，基于AI技术的广泛运用，可以快速识别眼底图像中的疾病特征、定位病变位置和量化病变程度，对眼科疾病和非眼科疾病诊疗具有重要意义。

2 眼底影像 AI 分析在眼科疾病诊疗的应用

2.1 糖尿病性视网膜病变 (DR)

糖尿病(diabetes mellitus，DM)是目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DM联盟统计，2030年全球DM患者人数将达到5.5亿[6]。2017年中国大陆成人(20~79岁)DM患病人数约有1.144亿，位于全球第一，预计到2045年，这个数据将达到1.198亿[7]。DR是DM性微血管病变中最重要的表现，是一种具有特异性改变的眼底病变，也是DM的严重并发症之一，主要表现为微动脉瘤、出血点、静脉串珠样改变、棉绒斑、硬性渗出异常和黄斑水肿等。广泛缺血还会引起视网膜或视盘新生血管、视网膜前出血及牵拉性视网膜脱离，造成患者严重的视力障碍甚至失明。

2016年，Gulshan等[8]提出利用DL的AI系统识别眼底图像以诊断DR。研究证明DL算法对于检测可参考的DR具有很高的灵敏度和特异性，但该算法应用于真实临床环境的可行性和准确性有待进一步研究。2017年，Gargeya等[9]也利用DL技术对75 137例DM患者的眼底彩照进行识别来诊断DR，并可以自主识别判断哪些病例应该转诊给眼科医生进行评估和治疗。同年ElTanboly等[10]提出利用多级深度融合分类网络的AI算法分割光学相干断层扫描(optical coherence tomography，OCT)图像来提取像素方向的曲率、反射率和厚度3个量化特征，并分析这些特征的累积分布函数，以确定受试者是否患有DR。2018年，美国食品和药品管理局批准了世界上第1款用于DR筛查的AI设备——IDx-DR的使用[11]，该设备可在没有医生帮助的情况下自动诊断DR分期，实现DR智能化诊断，从而扩大DR筛查的覆盖范围，用于DR患者的初级保健。2019年，Ratanapakorn等[12]利用MATLAB编程开发了一款DR自动筛查软件，与眼科医生的诊断结果比较，该软件对DR的诊断准确率为96.25%。2020年，Wang等[13]对基于CNN的AI DR筛查模型进行诊断试验准确性的系统评价和荟萃分析，结果表明该模型可以正确检测出91.9%的DR患者，排除91.3%的非DR患者。同年8月，上海鹰瞳医疗科技有限公司(Airdoc)的创新产品“糖尿病视网膜病变分析软件”经国家药品监督管理局审查成功获批注册。这是在我国首次获批的基于DL技术的眼底病变辅助诊断软件。该产品通过获取眼底相机拍摄的患者眼底彩照，利用CNN技术对图像进行计算、分析，得出对于DR的辅助诊断建议，作为眼科医生的诊断参考[14]。此外，在新冠肺炎流行期间，跨国光学零售商Grupo Devlyn将AI DR筛查和远程医疗技术融合以实现DR的线上诊断和预防，从而有效避免了人群聚集[15]。

Wu等[16]通过荟萃分析发现ML算法在基于彩色眼底照片检测DR方面的性能可能与人类临床医生持平，ML技术在DR检测中更敏感，而不是更具特异性。因为在疾病筛查中，假阴性比假阳性更有问题，故而较低的特异性不应构成大问题，这可能反映了ML技术在临床上的局限性，也可能是出于设计目的选择了最优的统计阈值，这种阈值更倾向于敏感性而不是特异性。此外，神经网络算法是研究中诊断所有类别DR最常用的技术。

AI已广泛应用于DR的诊断、分级，同时进行影像分割和DR诊断、分级是一个很有前途的发展方向，但是分类任务所需的高层语义特征往往缺乏分割所需的空间信息，合理平衡DR诊断、分级和病变分割的比重是很重要的。

2.2 年龄相关性黄斑变性 (AMD)

AMD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，是发达国家老年人致盲最主要的原因[17]。AMD分为干性和湿性，干性AMD中色素上皮细胞细胞质中消化不全的降解产物逐年增多并堆积于视网膜黄斑区，形

成玻璃膜疣；湿性AMD中脉络膜血管长入视网膜黄斑区，二者均会导致患者视力减退、视物变形。随着人口老龄化日益加重，AMD发病率明显增加，因此，利用AI技术实现对AMD的智能诊断，对老年人防盲工作的开展具有重要意义。

2015年，Fraccaro等[18]提出利用AI技术识别黄斑区OCT图像以诊断AMD。2017年，Kunumpol等[19]开发了一种针对AMD的自动筛查系统，通过识别眼底图像来诊断并区分干性或湿性AMD。该算法在图像增强中采用了对比度受限的自适应直方图均衡化，随后使用离散小波变换和局部灵敏度判别分析提取神经网络模型的特征以对结果进行分类。该技术有望作为一种医疗支持系统，实现在更低的费用下更快地筛查眼部疾病。同年，Burlina等[20]提出由CNN形成的AI算法识别眼底彩照来对AMD自动分级，其诊断结果与专家组几乎一致。2019年，Yoo等[21]研究发现基于OCT和眼底彩照相结合的多模态DL算法与单独使用该数据的DL算法相比提高了诊断准确性。2020年，Bhuiyan等[22]建立基于眼底彩照的用于AMD筛查和晚期AMD风险预测的模型，结果表明该模型有较大的临床应用潜力。此外，我国北京协和医院眼科团队与中国人民大学及北京致远慧图科技有限公司AI团队[23]合作，通过生成式对抗网络利用治疗前的眼底OCT图像生成抗血管内皮因子治疗后4~6周的OCT预测图像，预测黄斑为湿性或干性状态的准确率达0.85。该研究首次从“图像合成”入手，为眼底病预后预测提供了“可视化结果”，具有临床实用价值，有望为医师的决策提供实际的帮助。

目前，AMD受到的关注与其流行程度和严重程度不匹配，与DR和青光眼相比，有关AMD诊断的研究要少得多[5]。

2.3 青光眼

青光眼是仅次于白内障的全球第二大致盲性眼病[24]，主要病理改变为特征性视神经损害和视野缺损。全球7 000万青光眼患者中约500~700万患者失明[25]。在其出现明显的视野缺损之前，视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer，RNFL)会出现不同程度的损害[26]。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OCT技术定量检测RNFL厚度是目前常用的检查方法[25]。此外，AI技术还可以通过检测视野及杯盘比(cup-disc ratio，CDR)等来实现青光眼的诊断。

2017年，Kim等[27]利用OCT图像中RNFL厚度和视野等数据，对应用于青光眼领域的多种 AI算法分类器进行详细的对比，得出支持向量机(support vector machine，SVM)和随机森林(random forest，RF)算法模型在诊断青光眼疾病领域具有更好的性能。2019年，Asaoka等[28]构建了一个DL模型，通过频域OCT图像来诊断早期青光眼，其结果表明基于频域OCT的青光眼DL模型的诊断性能得到显著提高。同年，An等[29]建立一个ML分类模型，通过结合黄斑和视盘区域的眼底彩照和OCT数据实现对青光眼和健康眼的客观分类。该模型从OCT数据中单独或联合提取量化图像，在青光眼诊断的早期阶段具有高敏感性。同年，Diaz-Pinto等[30]使用CNN从原始像素强度中学习高度区分性的特征，摆脱了以往大多数算法都依赖于手工分割的缺点。此外，Mvoulana等[31]开发出一种高效率算法，准确率达98%，能够在移动设备上实现青光眼诊断，有望应用于医疗资源有限的地区。

目前，青光眼的诊断、分级任务主要涉及视盘/视杯(optic disc/optic cup，OD/OC)分割任务和CDR估计，然而很少有研究关注其他影响因素如年龄、种族和家族史等。

2.4 早产儿视网膜病变 (ROP)

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity，ROP)是指在孕36周以下、低出生体重、高浓度吸氧史的早产儿，其未血管化的视网膜发生纤维血管瘤增生、收缩，并进一步引起牵拉性视网膜脱离和失明。ROP是全世界儿童失明的主要原因[32]。专业医生的缺乏及检查设备的落后是ROP诊疗的短板。因此，AI在ROP的应用有望解决该医疗痛点。

2018年，Brown等[32]使用5 511张RetCam照相机拍摄的新生儿眼底图像来训练基于CNN的AI系统。结果显示，该系统在诊断ROP中附加病变的准确性与人类专家相当或更高。因此，该系统对有ROP风险婴儿的疾病检测、监测和预后方面具有潜在的应用价值。2021年，Huang等[33]利用CNN对ROP早期进行自动检测和分类，通过5倍交叉验证对模型进行训练，结果表明该系统能够准确区分ROP的早期阶段，有望为眼科医生对ROP的诊断和早期分类提供参考。

2.5 视网膜静脉阻塞 (RVO)

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusions，RVO)是较为常见的眼底血管病，病因复杂，与全身疾病关系密切，可分为视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion，BRVO)、半视网膜静脉阻塞(hemiretinal vein occlusion，HRVO)和视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion，CRVO)[34]。RVO病理表现为视网膜血液瘀滞、静脉迂曲扩张、视网膜出血和水肿，可导致视力严重下降，甚至失明，多见于老年人，发病率随年龄增大而升高。

2019年，Nagasato等[35]使用基于超广角眼底镜的DL分类器检测BRVO，结果显示相比于SVM模型，DL模型和超广角眼底镜相结合可以很好地区分健康眼和BRVO眼，该组合可用于自动诊断居住在没有优质眼科医疗资源地区的BRVO患者。同年，他们再次提出使用基于深度神经网络的超宽视野眼底镜检测CRVO的方法[36]，同样评估了DL和SVM算法在超广角眼底图像中检测CRVO的性能，在所有评价指标中，DL模型均优于SVM，该DL模型也有利于改善偏远地区的医疗服务。2019年，他们又提出了基于DL的光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography，OCTA)图像中RVO引起的无灌注区(nonperfusion area，NPA)的自动检测方法，评估了DL和SVM在OCTA中检测RVO引起的NPA的能力，其结果表明DL和OCTA图像相结合对NPA的检测具有较高的准确性，在临床实践中有一定的应用价值[37]。

2.6 多种眼底疾病

上述AI算法均针对单一疾病的分析诊断，而现实中患者可能同时患有多种眼科疾病。对患有多种眼底疾病患者的智能性、全面性诊断，是AI应用于眼底图像分析的重要挑战。2017年，Ting等[38]使用CNN同时进行DR、青光眼和AMD诊断，结果显示AI同时诊断DR、青光眼和AMD具有较高的敏感性和特异性。2019年，Wang等[39]提出了一种创新性的基于DL的方法，通过多任务识别模型识别36种不同的视网膜疾病。2020年，Li等[40]利用密集相关网络(dense correlation network，DCNet)对眼底彩照进行自动多标签眼病检测，实验表明该DCNet具有较好的性能，且不受CNN主干架构的影响。2021年，Li等[41]建立了基于眼底彩照的多发性眼底病变DL模型，该模型可以诊断12种主要眼底疾病，包括DR、病理性近视性视网膜变性、RVO、视网膜色素变性、视网膜脱离、湿性或干性老年性黄斑变性、视网膜前膜、黄斑裂孔、可能的青光眼视神经病变、视乳头水肿和视神经萎缩。同年，Lin等[42]研发了眼底疾病综合智能诊断专家(Comprehensive AI Retinal Expert，CARE)，可识别正常眼底图像和14种常见眼底病变，包括2种系统性疾病的眼部表现(DM和高血压)以及12种眼底异常(青光眼视神经病变、病理性近视眼底改变、RVO、视网膜脱离、黄斑裂孔、黄斑水肿、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、视网膜前膜、视网膜色素变性、大玻璃膜疣、黄斑新生血管和地图状萎缩)。CARE适用于不同医疗场景、不同种族、不同眼底照相仪器的临床真实世界环境，且准确率媲美眼底专科医生。研究团队已经获得系列技术专利且获得国家药品监督管理局颁发的第一个眼科AI软件III类医疗器械产品注册证，是医学AI研究迈向临床实际应用的一大步。

3 眼底影像 AI 分析在其他非眼科疾病的应用

3.1 心血管疾病风险因素

心血管疾病是全球主要的死亡原因，而心血管疾病的标志，如高血压视网膜病变和胆固醇栓塞，通常可以在眼底表现出来。此外，由于视网膜眼底图像可以非侵入性地显示眼底血管等各种特征，因此利用眼底影像AI分析可反映心血管系统的健康状况以及未来的发病风险。2018年，谷歌研究人员Poplin等[43]利用DL从视网膜图像中提取和量化多种心血管危险因素，包括年龄、性别和收缩压等，这些危险因素是许多心血管风险计算器中使用的核心组件，这表明他们的模型有可能直接预测心血管风险，而且还可以将这些危险因素量化到以前没有报道过的精确度。此外，研究结果显示眼底照片显示出强烈的性别差异，这可能有助于指导研究男性和女性眼睛的解剖学或生理学差异，还可能有助于科学界加深对心血管疾病过程中危险因素如何影响患者视网膜血管或视盘的理解。

3.2 阿尔茨海默病 (AD)

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease，AD)是

一种起病隐匿的进行性发展的神经系统退行性疾病。临床上以记忆障碍、失语、失用、失认、视空间技能损害、执行功能障碍以及人格和行为改变等全面性痴呆表现为特征。发病机制尚未明确。目前全球至少有5 000万痴呆患者，到2050年，这个数字预计将达到1.52亿，其中有约60%~70%为AD患者。AD与脑毛细血管内淀粉样蛋白和胶原沉积有关，导致细胞凋亡和血管脱落。由于视网膜和脑血管在解剖学和生理学上是同源的，视网膜血管在AD进展中也可能受到类似的影响[44]。2017年，Golzan等[45]发现视网膜静脉搏动幅度与新皮质Aβ评分呈负相关，视网膜动脉搏动幅度与新皮质Aβ评分呈正相关，AD患者视网膜神经节细胞层厚度明显减小。2018年，O'Bryhim等[44]研究表明，生物标志物阳性的临床前AD患者的视网膜血管和结构改变可能在临床可检测到的认知症状出现之前就已经明显。研究者观察到，在生物标志物阳性组中，黄斑中心凹内的血管系统丢失，导致中心凹无血管区增大。2021年，Tian等[46]利用ML技术识别视网膜血管系统和AD之间潜在联系，通过采用多阶段架构，包括3个级联步骤：图像质量选择、血管地图生成和基于SVM的分类器，结果显示该技术的平均分类准确率达到82.44%。同时，该研究通过显著性分析证实了小血管比大血管对AD分类的贡献更大。这表明AI技术有望通过眼底照片进行视网膜血管系统分析来对AD进行早期筛查和诊断。

3.3 肾功能障碍

研究[47]表明视网膜血管系统的改变与肾功能障碍和肾小球滤过率降低有关。2020年，Kang等[48]建立了一个DL模型来检测视网膜眼底图像中的早期肾功能损害，其结果表明该模型具有可行性，也为后续的使用眼底影像分析检测早期肾功能的AI模型研发提供经验。同年，Sabanayagam等[49]开发了一种AI DL算法来从视网膜图像中检测慢性肾脏疾病，结果表明该算法在临床应用中具有一定的可能性。

3.4 贫血

贫血最可靠的指标是血红蛋白浓度，传统上用静脉或毛细血管血样来测量。有报道[50]称28.3%的贫血和/或血小板减少的患者出现视网膜病变，低血红蛋白与视网膜病变的存在有关。2020年，谷歌研究人员Mitani等[51]提出基于DL的视网膜眼底图像贫血检测，其结果显示贫血和血红蛋白可以从眼底图像中预测出来，但其应用于诊断贫血有待进一步的研究。

3.5 肝胆疾病

传统上，眼部改变只与少数几种肝胆疾病有关。由于这些改变为非特异性且检出率低，它们难以作为临床独立的诊断特征。2021年，Xiao等[52]设计了一种DL模型以建立眼睛特征和主要肝胆疾病之间的联系，并从眼睛图像中自动筛选和识别肝胆疾病。研究者训练了7个裂隙灯模型和7个眼底模型，其中眼底模型筛查肝胆疾病的接收器工作特性曲线下面积为0.68，这为眼部特征与主要肝胆疾病之间建立了定性联系，为肝胆疾病的筛查和鉴定提供了一种无创、方便、互补的方法，可作为一种机会性筛查工具。

3.6 系统性生物标志物

2020年，Rim等[53]开发了DL算法来预测视网膜照片中的系统性生物标志物。除了先前报道的年龄、性别、血压和血液学参数外，研究者还确定了新的可预测的生物标志物，包括身体成分测量(身高、体重和身体肌肉质量)和肾功能(肌酐)。然而，该方法有着一定的局限性，在外部测试集中的最佳预测只适用于一些生物标志物，需要进一步研究并评估临床实用性。

4 结语

近年来，AI在基于眼底影像分析的眼科疾病诊断中得到了广泛的应用，在DR、AMD、青光眼等常见眼科疾病的研究发展迅速并逐渐应用于临床。除眼科疾病以外，AI通过分析眼底影像也可以预测诊断相关非眼科疾病。因此，探究眼底特征与全身疾病之间的关系并据此研发AI诊断系统已经成为当下的又一热门研究领域。目前，AI在眼底影像学中的应用尚处于起步阶段，多局限于对常见单一眼科疾病的诊断筛查和对眼底特征与全身病的关联性研究中。其应用范围也有待扩展，除应用于诊断和筛查外，还可以扩展到健康管理、疾病分期、监测、预后追踪等等。此外，AI技

术发展迅猛，相关算法模型发展成熟，AI要在眼底影像分析中落地于临床应用，关键在于贴合的临床研究方案设计和大量高质量的数据集，前者涉及选取合适的算法模型、设计分析策略、设定截断值等等，后者由于各地、各医院、各年间缺乏统一的数据采集标准而使AI系统泛用性不强。

眼底影像易获取且生物信息量大，在全球老龄化日趋严重、医疗资源日益紧缺、面临突发公共卫生事件的情况下，建立远程AI诊断平台获取并分析眼底影像进行疾病诊断有助于落实3级诊疗制度，缓解基层医疗机构压力，提高偏远、落后地区的医疗水平，做到疾病的早筛查、早防治。对于大型医院和专科医院，AI的辅助诊断可极大提升临床医生的工作效率，降低误诊率。在临床医生、科研工作者、软件开发者等多方共同努力下，AI技术不断优化，在眼底影像分析领域将大有作为。

开放获取声明

本文适用于知识共享许可协议(Creative Commons)，允许第三方用户按照署名(BY)-非商业性使用(NC)-禁止演绎(ND)(CC BY-NC-ND)的方式共享，即允许第三方对本刊发表的文章进行复制、发行、展览、表演、放映、广播或通过信息网络向公众传播，但在这些过程中必须保留作者署名、仅限于非商业性目的、不得进行演绎创作。详情请访问：https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/。

参考文献

1. World Health Organization. World report on vision[M]. Geneva: World Health Organization, 2019.
2. 苏俊. 人工智能技术应用与发展趋势[J]. 电子技术与软件工程, 2018(3): 250.
SU Jun. Application and development trend of artificial intelligence technology[J]. Electronic Technology & Software Engineering, 2018 (3): 250.
3. Balyen L, Peto T. Promising artificial intelligence-machine learning-deep learning algorithms in ophthalmology[J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2019, 8(3): 264-272.
4. 赵越越, 康刚劲. 人工智能在白内障诊疗中的应用进展[J]. 眼科学报, 2021, 36(1): 85-90.
ZHAO Yueyue, KANG Gangjing. Advances in application of artificial intelligence in the diagnosis and treatment of cataract[J]. Yan Ke Xue Bao, 2021, 36(1): 85-90.
5. Li T, Bo W, Hu C, et al. Applications of deep learning in fundus images: a review[J]. Med Image Anal, 2021, 69: 101971.
6. 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)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2015, 7(3): 26-89.
Diabetes Society of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus (2013)[J]. Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science. Electronic Version, 2015, 7(3): 26-89.
7. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas (8th edition) 2017[M]. Brussels: International Diabetes Federation, 2017.
8. 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.
9. Gargeya R, Leng T. Automated identification of diabetic retinopathy using deep learning[J]. Ophthalmology, 2017, 124(7): 962-969.
10. ElTanboly A, Ismail M, Shalaby A, et al. A computer-aided diagnostic system for detecting diabetic retinopathy in optical coherence tomography images[J]. Med Phys, 2017, 44(3): 914-923.
11. van der Heijden AA, Abramoff MD, Verbraak F, et al. Validation of automated screening for referable diabetic retinopathy with the IDx-DR device in the Hoorn Diabetes Care System[J]. Acta Ophthalmol, 2018, 96(1): 63-68.
12. Ratanapakorn T, Daengphoonphol A, Eua-Anant N, et al. Digital image processing software for diagnosing diabetic retinopathy from fundus photograph[J]. Clin Ophthalmol, 2019, 13: 641-648.
13. Wang S, Zhang Y, Lei S, et al. Performance of deep neural network-based artificial intelligence method in diabetic retinopathy screening: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy[J]. Eur J Endocrinol, 2020, 183(1): 41-49.
14. 赵旋, 曹晓莉, 陈羽中. 糖尿病视网膜病变眼底图像辅助诊断软件的NMPA注册经验[J]. 眼科学报, 2021, 36(1): 111-114.
ZHAO Xuan, CAO Xiaoli, CHEN Yuzhong. NMPA premarket application experience for a computer aided diagnosis software using fundus images of diabetic retinopathy[J]. Yan Ke Xue Bao, 2021, 36(1): 111-114.
15. Multinational optical retailer piloting AI and telemedicine technology to protect community eye health during the COVID-19 pandemic[N]. Business Wire, 2020 Jun 08.
16. Wu JH, Liu TYA, Hsu WT, et al. Performance and limitation of machine learning algorithms for diabetic retinopathy screening: meta-

analysis[J]. J Med Internet Res, 2021, 23(7): e23863.
17. Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH, et al. Age-related macular degeneration[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 31.
18. 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[J]. BMC Ophthalmol, 2015, 15: 10.
19. Kunumpol P, Umpaipant W, Kanchanaranya N, et al. Automated age-related macular degeneration screening system using fundus images[J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2017, 2017: 1469-1472.
20. Burlina PM, Joshi N, Pekala M, et al. Automated grading of age-related macular degeneration from color fundus images using deep convolutional neural networks[J]. JAMA Ophthalmol, 2017, 135(11): 1170-1176.
21. Yoo TK, Choi JY, Seo JG, et al. The possibility of the combination of OCT and fundus images for improving the diagnostic accuracy of deep learning for age-related macular degeneration: a preliminary experiment[J]. Med Biol Eng Comput, 2019, 57(3): 677-687.
22. Bhuiyan A, Wong TY, Ting DSW, et al. Artificial intelligence to stratify severity of age-related macular degeneration (AMD) and predict risk of progression to late AMD[J]. Transl Vis Sci Technol, 2020, 9(2): 25.
23. Liu Y, Yang J, Zhou Y, et al. Prediction of OCT images of short-term response to anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration using generative adversarial network[J]. Br J Ophthalmol, 2020, 104(12): 1735-1740.
24. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020[J]. Br J Ophthalmol, 2006, 90(3): 262-267.
25. 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[J]. 临床医学, 2016, 36(2): 112-114.
YU Zhaomin, SONG Weiping, DENG Xiao. Optical coherence tomography in early diagnosis of glaucoma[J]. Clinical Medicine, 2016, 36(2): 112-114.
26. 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[J]. 医学综述, 2013, 19(7): 1281-1283.
GUO Huimin, CHEN Zilin. Application progress in diagnosis of glaucoma by retinal nerve fiber layer thickness measurement with OCT[J]. Medical Recapitulate, 2013, 19(7): 1281-1283.
27. Kim SJ, Cho KJ, Oh S. Development of machine learning models for diagnosis of glaucoma[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0177726.
28. Asaoka R, Murata H, Hirasawa K, et al. Using deep learning and transfer learning to accurately diagnose early-onset glaucoma from macular optical coherence tomography images[J]. Am J Ophthalmol, 2019, 198: 136-145.
29. An G, Omodaka K, Hashimoto K, et al. Glaucoma diagnosis with machine learning based on optical coherence tomography and color fundus images[J]. J Healthc Eng, 2019, 2019: 4061313.
30. Diaz-Pinto A, Morales S, Naranjo V, et al. CNNs for automatic glaucoma assessment using fundus images: an extensive validation[J]. Biomed Eng Online, 2019, 18(1): 29.
31. Mvoulana A, Kachouri R, Akil M. Fully automated method for glaucoma screening using robust optic nerve head detection and unsupervised segmentation based cup-to-disc ratio computation in retinal fundus images[J]. Comput Med Imaging Graph, 2019, 77: 101643.
32. Brown JM, Campbell JP, Beers A, et al. Automated diagnosis of plus disease in retinopathy of prematurity using deep convolutional neural networks[J]. JAMA Ophthalmol, 2018, 136(7): 803-810.
33. Huang YP, Basanta H, Kang EY, et al. Automated detection of early-stage ROP using a deep convolutional neural network[J]. Br J Ophthalmol, 2021, 105(8): 1099-1103.
34. Ip M, Hendrick A. Retinal vein occlusion review[J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2018, 7(1): 40-45.
35. Nagasato D, Tabuchi H, Ohsugi H, et al. Deep-learning classifier with ultrawide-field fundus ophthalmoscopy for detecting branch retinal vein occlusion[J]. Int J Ophthalmol, 2019, 12(1): 94-99.
36. Nagasato D, Tabuchi H, Ohsugi H, et al. Deep neural network-based method for detecting central retinal vein occlusion using ultrawide-field fundus ophthalmoscopy[J]. J Ophthalmol, 2018, 2018: 1875431.
37. Nagasato D, Tabuchi H, Masumoto H, et al. Automated detection of a nonperfusion area caused by retinal vein occlusion in optical coherence tomography angiography images using deep learning[J]. PLoS One, 2019, 14(11): e0223965.
38. 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.
39. Wang X, Ju L, Zhao X, et al. Retinal abnormalities recognition using regional multitask learning[C]//International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. Cham: Springer, 2019: 30-38.
40. Li C, Ye J, He J, et al. Dense correlation network for automated multi-label ocular disease detection with paired color fundus photographs[C]//2020 IEEE 17th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI). IEEE, 2020: 1-4.
41. Li B, Chen H, Zhang B, et al. Development and evaluation of a deep learning model for the detection of multiple fundus diseases based on colour fundus photography[J]. Br J Ophthalmol, 2021 Epub ahead of print.

42. Lin D, Xiong J, Liu C, et al. Application of Comprehensive Artificial intelligence Retinal Expert (CARE) system: a national real-world evidence study[J]. Lancet Digit Health, 2021, 3(8): e486-e495.
43. 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.
44. O'Bryhim BE, Apte RS, Kung N, et al. Association of preclinical alzheimer disease with optical coherence tomographic angiography findings[J]. JAMA Ophthalmol, 2018, 136(11): 1242-1248.
45. Golzan SM, Goozee K, Georgevsky D, et al. Retinal vascular and structural changes are associated with amyloid burden in the elderly: ophthalmic biomarkers of preclinical Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2017, 9(1): 13.
46. Tian J, Smith G, Guo H, et al. Modular machine learning for Alzheimer's disease classification from retinal vasculature[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 238.
47. Lim LS, Cheung CY, Sabanayagam C, et al. Structural changes in the retinal microvasculature and renal function[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(4): 2970-2976.
48. Kang EY, Hsieh YT, Li CH, et al. Deep learning-based detection of early renal function impairment using retinal fundus images: model development and validation[J]. JMIR Med Inform, 2020, 8(11): e23472.
49. Sabanayagam C, Xu D, Ting DSW, et al. A deep learning algorithm to detect chronic kidney disease from retinal photographs in community-based populations[J]. Lancet Digit Health, 2020, 2(6): e295-e302.
50. Aisen ML, Bacon BR, Goodman AM, et al. Retinal abnormalities associated with anemia[J]. Arch Ophthalmol, 1983, 101(7): 1049-1052.
51. Mitani A, Huang A, Venugopalan S, et al. Detection of anaemia from retinal fundus images via deep learning[J]. Nat Biomed Eng, 2020, 4(1): 18-27.
52. Xiao W, Huang X, Wang JH, et al. Screening and identifying hepatobiliary diseases through deep learning using ocular images: a prospective, multicentre study[J]. Lancet Digit Health, 2021, 3(2): e88-e97.
53. Rim TH, Lee G, Kim Y, et al. Prediction of systemic biomarkers from retinal photographs: development and validation of deep-learning algorithms[J]. Lancet Digit Health, 2020, 2(10): e526-e536.

本文引用：郭东琳, 许发宝, 巩亚军, 项毅帆, 李强, 林浩添. 人工智能在眼底影像分析中的研究进展及应用现状[J]. 眼科学报, 2022, 37(3): 185-193. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.03.07

Cite this article as: GUO Donglin, XU Fabao, GONG Yajun, XIANG Yifan, LI Qiang, LIN Haotian. Research progress and application status of artificial intelligence in fundus image analysis[J]. Yan Ke Xue Bao, 2022, 37(3): 185-193. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.03.07