

眼底 OCT 图像的公共数据获取及其分析算法

伍秀玳^{1*}, 李珏炜¹, 高万荣²

¹上海健康医学院医疗器械学院, 上海 201318;

²南京理工大学电子工程与光电技术学院, 江苏 南京 210014

摘要 眼底疾病是致盲的主要原因之一。借助光学相干层析成像技术(OCT),可实现早期眼底疾病的发现和及时治疗,是预防失明的有效手段。为缓解医生的阅片压力,计算机辅助诊断技术逐渐受到关注。然而,受限于眼底 OCT 数据的隐私性,计算机辅助技术的研究者无法获取数据来开展工作。针对该现状,检索梳理了 8 个免费的公开的眼底 OCT 数据库,对涉及的典型眼底疾病的 OCT 图像特征进行解释,并筛选出 64 篇基于这些数据做计算机辅助算法的文献,分类阐述了这些工作的贡献。为真正实现计算机辅助技术在眼底疾病早期诊断的临床应用,未来还可以从提高眼底 OCT 图像的高精度分类的稳定性可重复性和泛化能力、提高对眼底 OCT 图像的分割能力、提高计算机辅助算法的可解释性三方面进行努力。

关键词 光学相干层析术; 眼底病变; 公共数据; 算法分类

中图分类号 O439 文献标志码 A

DOI: 10.3788/LOP220794

Public Data Acquisition of Optical Coherence Tomography Images of Fundus and Its Analysis Algorithms

Wu Xiupin^{1*}, Li Juewei¹, Gao Wanrong²

¹School of Medical Instruments, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China;

²School of Electronic and Optical Engineering, Nanjing University of Science & Technology, Nanjing 210014, Jiangsu, China

Abstract Fundus disease is a major cause of blindness. Early detection and timely treatment of fundus diseases can be achieved using optical coherence tomography (OCT), which is an effective approach for preventing blindness. Computer-aided diagnostic techniques are gaining attention as they relieve the pressure on physicians to read films. However, researchers studying computer-aided technology cannot access fundus OCT data owing to privacy concerns. To address this issue, in this study, we searched and combed eight free publicly available fundus OCT databases, interpreted the OCT image features of typical fundus diseases, screened 64 papers based on these computer-assisted algorithm data, and categorized the contributions of these studies. To facilitate the clinical application of computer-aided technology in the early diagnosis of fundus diseases, future efforts can be made in three aspects: improving the stability, repeatability, and generalization of high-precision classification for fundus OCT images; improving the segmentation ability for fundus OCT images; and improving the interpretability of computer-aided algorithms.

Key words optical coherence tomography; fundus lesion; public data; algorithm classification

1 引言

眼睛是人类最主要的器官之一,是主要的信息获取渠道,个体学习中 80% 以上的信息获取依靠视觉。世界卫生组织称全球范围内至少有 10 亿人有近距离

或远距离视力障碍^[1]。全球疾病负担数据报告,视力下降是残疾的第三大原因^[2]。造成视力下降的原因有很多,而眼底疾病是致盲的主要因素之一,主要病种包括年龄相关性黄斑病变(AMD)和糖尿病黄斑水肿(DME)等。据南方所统计,2019 年中国 AMD 患者约

收稿日期: 2022-02-22; 修回日期: 2022-03-13; 录用日期: 2022-04-06; 网络首发日期: 2022-04-16

基金项目: 国家自然科学基金(6210032057)、上海市高水平地方高校建设-师资队伍建设-教发产学研践习(A1-2602-21-311006-2)、上海健康医学院校级科研基金(E3-0200-21-201011-26)

通信作者: *wuxp_19@sumhs.edu.cn

有 2140 万, 2020 年底 30~97 岁群体中患有 AMD 的人数约达 2500 万^[3]。据国际糖尿病联盟统计, 2017 年中国的糖尿病患者达 1.14 亿人, 2045 年预计逼近 1.2 亿, 而 DME 约占糖尿病总数的 5%, 即 2017 年到 2045 年其总数将从 570 万上升到 600 万^[4]。

筛查是一项有效的公共卫生措施^[5]。眼底筛查依靠的影像手段包括裂隙灯^[6]、眼底共焦显微镜^[7]、彩色眼底摄影^[8]和光学相干层析术(OCT)^[9-12]等。前三者可获取不同视场范围的眼底彩色图像; 而 OCT 可得到黄斑区的断层图像, 可观察到眼底疾病的早期病变, 如 DME, 同时对清晰的病变区域断层图像的观察可以很好地指导后期治疗, 如对抗血管内皮生长因子的治疗。因此, OCT 在眼底疾病的诊断和治疗中具有极大的临床意义。

全球每年约有 3000 万台需要 OCT 介入的视网膜治疗手术^[13], 凭借医生的双眼和诊疗经验去审阅这些图像无疑是极具挑战的。实际上, 从中国的医疗资源来看, 从事眼底医疗服务和研究的医生严重不足, 而近几十年的数据表明眼底疾病将保持稳定的上升趋势, 这样的情况会进一步增加眼科医疗服务的压力^[14]。近几年来, 计算机辅助诊疗技术成为医疗研究热点之一。该技术可以减轻医生的工作负担, 同时医生结合计算机辅助诊疗的结果和自身的从医经验进行诊断, 可提高诊疗的正确率和精准度。

计算机辅助诊断技术需要大量的数据基础, 而只有医院可以采集到这些数据。大多医院采集到的患者数据是不共享的, 只有和医院建立眼底疾病研究合作的单位可以获取, 这样一来大大限制了计算机辅助诊疗技术的发展。为了给更多对该领域有兴趣的研究者提供数据基础, 本文梳理了国际上公开的免费的眼底疾病 OCT 图像, 主要涉及 3 类, 包括年龄相关性黄斑病变 AMD、糖尿病视网膜病变(DR)、中心性浆液性脉络膜视网膜病变(CSR), 并分析了所涉及的眼病 OCT 图像的特征, 此外对基于这些数据库做的计算机辅助算法进行了分类总结。

2 典型眼底疾病 OCT 图像及其特征

人眼视网膜的视觉细胞最集中的部位是黄斑区, 相较于其他区域, 最薄, 该区中央的凹陷为中央凹, 是视力最敏感的地方。黄斑病变是造成病人失明最常见的眼病之一。OCT 具备观察黄斑区断层结构的能力, 健康的黄斑结构如图 1 所示, 从上到下分别为神经纤维层(NFL)、神经节细胞层(GCL)、内丛状层(IPL)、内核层(INL)、外丛状层(OPL)、外核层(ONL)、外界面(ELM)、内外节段界面及视网膜色素上皮细胞层(RPE)。

年龄相关性黄斑病变(AMD)是一种由黄斑区老化造成的致盲性眼底疾病, 根据不同的临床表现, 可分为干性 AMD 和湿性 AMD。干性 AMD 症状较轻, 如玻璃膜疣(drusen), 在 OCT 断层图像上的表现特征为

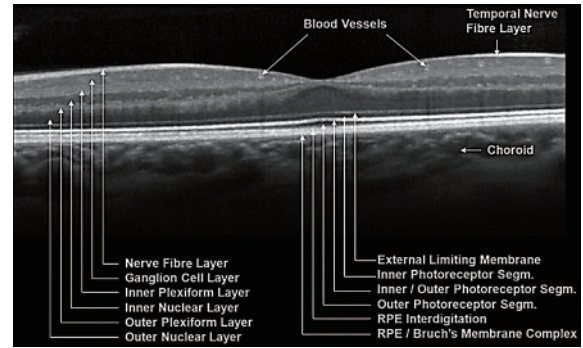


图 1 健康视网膜的黄斑结构

Fig. 1 Macular structure of healthy retina

RPE 呈波浪状隆起, RPE 和基底膜增厚, 如图 2 所示。而湿性 AMD 会引起严重的视力障碍, 如新生血管性 AMD(CNV), 其始于视网膜下积液, 表现为视网膜下和 RPE 上的新生血管组织生长, 可造成视网膜内囊样改变, 并伴有瘢痕组织, 严重的可能导致黄斑板层裂孔(MH)。

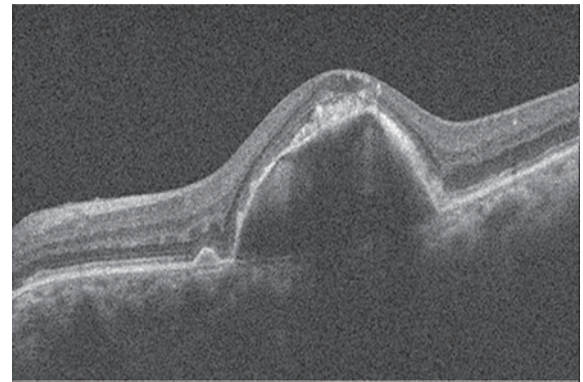


图 2 AMD 的 OCT 图像

Fig. 2 OCT image of AMD

糖尿病视网膜病变(DR)是最常见的糖尿病微血管并发症之一。其在 OCT 图像中表现为微动脉瘤、视网膜内微血管异常等, 图 3 为 DR 的 OCT 图像示意图, DR 可能导致视网膜血管破裂、渗漏或堵塞。糖尿病黄斑水肿(DME)可能发生在 DR 的任何阶段, 其特征包括视网膜厚度增加、局灶性视网膜脱落、有视网膜内

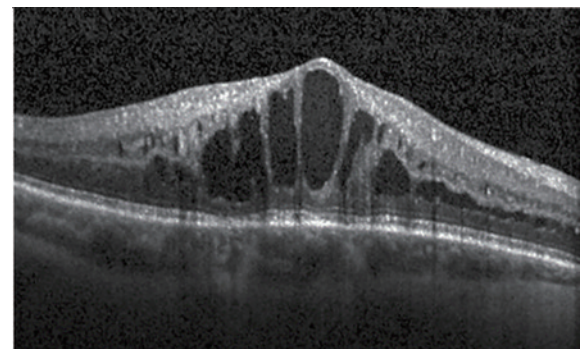


图 3 DR 的 OCT 图像

Fig. 3 OCT image of DR

高反射性渗出物。

中心性浆液性脉络膜视网膜病变(CSR)是一种脉络膜和RPE的特发性疾病,常发生于20~45岁群体。其在OCT图像中的特征表现为视网膜浆液性脱离、RPE凹陷或突起、视网膜囊肿和积液、脉络膜增厚等,示意图如图4所示。

3 公开的眼底OCT数据库

通过文献检索和数据库网页确认,筛选出8个免费的公开的OCT眼底数据库,如表1所示,涉及AMD、DR、CSR、CNV、DME和青光眼Glaucoma 6种病变,来自中国、美国、加拿大、西班牙、瑞士、墨尔本6个国家。下面分别介绍各数据库的数据来源、数据

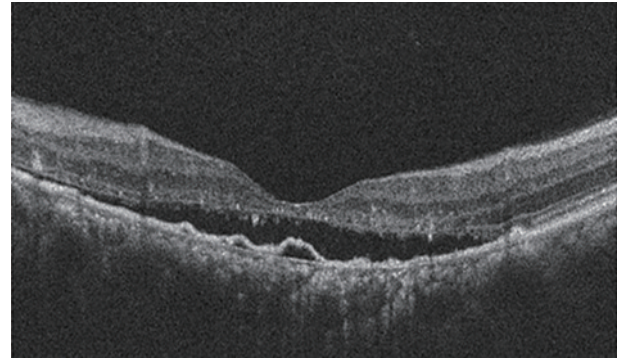


图4 CSR的OCT图像
Fig. 4 OCT image of CSR

类型、数据体量和采集设备等。

表1 免费的公开数据库
Table 1 Free public data

Dataset	Devices	Eye disease	Number of images	Country	Link to dataset	Year
Duke	Home-made	AMD, Normal	>38400	USA	https://people.duke.edu/~sf59/RPEDC_Opth_2013_dataset.htm	2013—2021
Kaggle		AMD, CNV, CSR, DME, DR, Drusen, MH, Normal	>3000	Melbourne	https://www.kaggle.com/search?q=Retinal+OCT+in%3Adatasets	2017—2021
Varpa	Cirrus 500, Cal Zeiss		353	Spain	http://www.varpa.es/research/ophtalmology.html	2010—2019
OCTID	Cirrus 500, Cal Zeiss	DR, AMD, CSR, Normal	519	Canada	https://dataverse.scholarsportal.info/dataverse/OCTID	2018
Zenodo	Cirrus 500, Cal Zeiss	Glaucoma, Normal	1100		https://zenodo.org/record/1481223#.Xr06Q2gzbiU	2018
Mendeley	Spectralis, Heidelberg	DR, Drusen, CNV, Normal	84484	USA, China	https://data.mendeley.com/datasets/rscbjbr9sj/3	2013—2017
OCTRIMA	Spectralis, Heidelberg	Normal	10	USA	https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0133908	2015
Pascal Dufour	Spectralis, Heidelberg	AMD, Normal	310	Switzerland	http://pascaldufour.net/Research/software_data.html	2012

1) Duke大学公开数据库是最早的OCT公开数据库,数据的时间跨度从2013年到2021年,来自Duke大学电子与计算机工程和计算机科学学院的视觉与图像处理实验室。此处介绍其中三个数据集。

Zadeh等研究者分别与印第安纳大学和美国食品药品监督管理局研发了两套自适应光学OCT系统,并用自主研发的OCT系统采集了健康视网膜的数据和青光眼患者的数据。第一套系统的三维分辨率为 $2.4\ \mu\text{m}\times 2.4\ \mu\text{m}\times 4.7\ \mu\text{m}$ (宽 \times 长 \times 深),分别采用 $3^\circ\sim 4.5^\circ$ 、 $8^\circ\sim 9.5^\circ$ 、 $12^\circ\sim 13.5^\circ$ 视角采集了8位健康志愿者的视网膜体数据,数据大小为 $450\times 450\times 490$ voxels。第二套系统的系统分辨率为 $2.5\ \mu\text{m}\times 2.5\ \mu\text{m}\times 3.7\ \mu\text{m}$ (宽 \times 长 \times 深),采集了5位青光眼视觉障碍患者和4位健康志愿者的视网膜数据,获取了16个体数据,数据大小为 $297\times 259\times 450$ voxels。上述的每一组

数据均为100~250次测试结果的平均数据。

Farsiu等研究者与Devers眼科研究所、Duke眼科中心、Emory眼科中心、美国国家眼科研究所合作研究,采集并公开了38400张OCT图像,每一张由1000个A扫组成。采集对象为年龄范围在50~85岁的269位AMD患者和115位健康志愿者,其中AMD患者均未做过玻璃体视网膜手术或影响视力的眼科疾病,其双眼为中期AMD,或一只中期一只晚期。

Srinivasan等研究者提供的数据是在Duke大学、Harvard大学、Michigan大学采集的,数据来自45位志愿者,15位是健康的,15位患有干性AMD,15位患有DME。OCT采集系统的性能参数为纵向分辨率为 $3.87\ \mu\text{m}$,横向分辨率为 $6\sim 12\ \mu\text{m}$,扫描范围为 $5.9\sim 9.1\ \text{mm}$ 。OCT图像由512个A扫组成。

2) Kaggle是2010年在墨尔本成立的公司,其开发

的 Kaggle 平台用于数据发掘和预测竞赛,包括 5 大板块,包括竞赛、数据、代码、讨论、在线课程学习。企业和研究者可发布数据,做数据托管和共享,统计学者和数据挖掘专家可以利用这些数据训练最优的模型。检索到该平台共享的 OCT 数据的采集时间段为 2017—2021 年,数据类型有 JPG、NPY、PKL、MAT。主要介绍两个数据集。

Naren 提供了一个大小为 1.53 GB、名为“Retinal OCT-C8”的数据集,共 24000 张 JPG 格式 OCT 图像,涵盖了 8 类眼底图像,包括 AMD、CNV、CSR、DME、DR、Drusen、MH、正常 Normal。这些数据被分到训练、验证和测试三个文件夹,测试文件夹和验证文件夹中的 8 种类型各 350 张,而训练文件夹中各 2300 张。

Gaughan 提供了一个大小为 122 MB 的“OCT_scans”数据集,包含 CNV、DME、Drusen 和 Normal 4 种类型的 1930 张 OCT 图像。同样有训练、验证和测试三个文件夹,其中测试文件夹有 570 张 OCT 图像,CNV、Drusen 和 Normal 各有 140 张,DME 有 150 张;验证文件夹共有 380 张 OCT 图像,CNV 和 DME 各 90 张,而 Drusen 和 Normal 各 100 张;训练文件夹有 980 张 OCT 图像,CNV 和 Normal 各 250 张,而 DME 和 Drusen 各 240 张。

3) 西班牙科鲁尼亚大学信息学院计算机科学系 Varpa 研究小组致力于眼科学,在其官方网站上共享了 OCT 数据。OCTAGON 数据集用于分割视网膜中央凹无血管区域,包括 144 张 Normal 图像,68 张 DR 图像。其中 Normal 数据来自 6 个年龄段 10~19 岁、20~29 岁、30~39 岁、40~49 岁、50~59 岁、60~69 岁,因此各年龄段有 24 张图像。此外,还采用卡尔蔡司公司的 Cirrus 500 扫描设备等采集到 CLOUD 数据集和 VICAVR 数据集等。

4) Gholami 共享了 OCTID 数据集,采用卡尔蔡司公司的 Cirrus HD-OCT 设备,其性能参数包括 840 nm 的中心波长、15 $\mu\text{m} \times 5 \mu\text{m}$ 的纵横分辨率、2 mm 的扫描范围、512 \times 1024 的像素大小。在印度 Sankara Nethralaya 眼科医院采集了 80 张 DR、54 张 AMD、102 张 CSR、97 张 DR 和 186 张 Normal 的 OCT 数据。各类型

的数据均包含了不同程度的病变,且无序随机排列,可用于算法的灵敏度测试,评估系统的可重复性。

5) 纽约大学的 Ishikawa 在欧洲的科研数据知识库 Zenodo 公开了一组眼底 OCT 数据,共 1100 张图像,其中包括 263 张健康眼底图像和 847 张病变眼底图像。该数据来自 624 位健康的和患有眼底疾病的黑白种志愿者,采集设备为卡尔蔡司公司的 Cirrus OCT 扫描仪。

6) Mendeley 数据库由 Kermany 等研究者提供,包括 CNV、DR、Drusen 和 Normal 4 类图像。他们于 2013 年 7 月到 2017 年 3 月期间,利用海德堡公司的 Spectralis OCT 设备,在加州大学圣地亚哥分校的 Shiley 眼科研究所、加州视网膜眼科研究基金会、上海第一人民医院、北京同仁眼科中心,采集了 4686 位患者的 84484 张眼底 OCT 图像,其中 968 张用于测试,83484 张用于训练。训练数据集分为 11348 张 DME、8616 张 Drusen、26315 张 Normal。这些数据的图像宽为 384~1536 pixel,高为 496~512 pixel。

7) OCTRIMA 数据集由迈阿密大学 Tian 等研究者提供,利用海德堡公司的 Spectralis OCT 设备采集了健康黄斑区的三维 OCT 结构图像,图像的纵向分辨率为 3.9 μm ,横向分辨率在 10~12 μm 范围,体数据中相邻 B 扫间距为 120~140 μm 。

8) 瑞士伯尔尼大学 ARTORG 中心的 Dufour 用海德堡公司的 Spectralis OCT 系统采集了 3 位健康志愿者和 3 位眼底疾病患者的眼底数据,得到的体数据大小为 512 \times 49 \times 496 voxels,相当于 6 mm \times 2 mm \times 6 mm。

从检索情况来看,眼底 OCT 图像采集设备主要来自 6 家公司:美国的卡尔蔡司 Cal Zeiss、日本的拓普康 Topcon、德国的海德堡 Heidelberg、美国的光视 Optovue、美国的 Bioptigen、德国的徕卡 Leica,详细参数如表 2 所示。Topcon 公司的 DRI OCT Triton 系统采用中心波长为 1050 nm 的光源,以每秒 100 \times 10³ 的线扫速度采集数据,可实现 20 $\mu\text{m} \times 8 \mu\text{m}$ 的成像分辨率。另两款型号为 3D OCT-1 Maestro 和 3D OCT-2000 的系统以每秒线扫频率为 50 \times 10³ 的线扫速度采

表 2 OCT 数据采集设备

Table 2 OCT devices for data acquisition

Company	Model	Central wavelength	Resolution	Field of view	Line rate	Pixel number
Cal Zeiss, US	Cirrus 500 OCT	840 nm	5 $\mu\text{m} \times 15 \mu\text{m}$	2 mm	27–68 kHz	1024
	DRI OCT Triton,	1050 nm	8 $\mu\text{m} \times 20 \mu\text{m}$		100 kHz	
Topcon, Japan	3D OCT-1 Maestro,		6 $\mu\text{m} \times 20 \mu\text{m}$		50 kHz	
	3D OCT-2000					
Heidelberg, Germany	Spectralis		1 μm		40 kHz	
Optovue, US	RTVue-XR		5 μm	2.3 mm	70 kHz	
Bioptigen, US	SD-OCT		<3 μm	5.4 mm	32 kHz	1024/2048
Leica, Germany	Envisu SD-OCT		$\leq 2 \mu\text{m}$			

集数据,成像分辨率与前一款接近,为 $20\ \mu\text{m} \times 6\ \mu\text{m}$ 。卡尔蔡司公司型号为 Cirrus 500 的 OCT 系统采用中心波长为 $840\ \text{nm}$ 的光源,其纵向和横向的成像分辨率分别可达 $5\ \mu\text{m}$ 和 $15\ \mu\text{m}$,单张 OCT 图像由 1024 个线扫组成,对应视场范围为 $2\ \text{mm}$ 。与其性能相似,Optovue 公司的 RTVue-XR OCT 系统的深度分辨率为 $5\ \mu\text{m}$,以每秒 70×10^3 的线扫速度采集数据,扫描范围为 $2.3\ \text{mm}$ 。Biotigen 公司、Heidelberg 公司和 Leica 公司的 OCT 系统可以实现高于 $3\ \mu\text{m}$ 的成像分辨率。

4 OCT 图像处理算法分类

基于公开数据库对应的科学文献,检索了其引用文献,筛选出引用其公开数据做眼底 OCT 图像算法的文献共 64 篇,可按照任务和方法将算法分为 5 类,包括分割、分类、去噪、迁移学习和可解释性。图 5 给出各类文献量,直观地看到对 OCT 图像进行分割和分类是主流算法,分别有 29 和 24,其余三个类型的文献量均不大于 5。

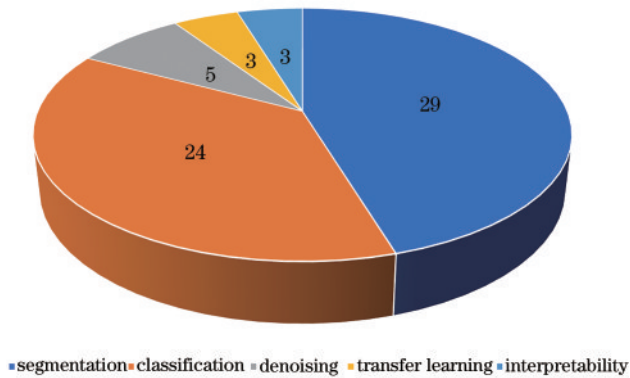


图 5 各类算法的文献数

Fig. 5 Number of papers of different algorithms

4.1 眼底 OCT 图像的分割算法

眼底 OCT 图像的分割包括分割视网膜不同层状结构和分割病变区域。分割层状结构发展的更早相应的文献也更多,这主要是 OCT 是一种边界敏感的成像技术,在早期研究中无法实现对精细结构的观察时,研究者更关注在不同生理状态下视网膜各层结构的变化。随着光源和探测器等光电子器件的发展,OCT 系统已具备微米分辨率成像的能力,可以清晰地观察生物组织的微小结构。研究者们逐渐开始关注眼底病变于不同阶段的生物组织细节变化,利用算法自动分割医生感兴趣的病变区域,提供更直观的诊疗辅助。表 3 汇总了 2015—2022 年的分割算法,涉及中国、美国、印度、澳大利亚、英国、葡萄牙、伊朗和奥地利 8 个国家,其中美国和中国的文献占比最高。分割算法中基于自定义的卷积神经网络(CNN)的深度学习算法最多,其次是基于图谱搜索(GS)和 U-net 的学习方法。

为克服人工标记的局限性,如无法肉眼识别被损坏的层的延展线,美国佛罗里达大学和陶森大学的研究者利用基于 U-net 的深度学习方法进行 AMD 和 DME 视网膜层分割,提高医生的诊断正确率。Song 等^[15]在人工分割后的预处理数据上利用 SegNet 和 U-net 的编码和解码网络进一步处理层边界,可以更快达到最高分割精度。Sousa 等^[16]结合 U-net 和 DexiNet 深度学习的方法,分割了内界膜、RPE 和 Bruch 膜,对应的平均分割绝对误差分别为 $0.49\ \text{pixel}$ 、 $0.57\ \text{pixel}$ 和 $0.66\ \text{pixel}$ 。

美国迈阿密大学、Doheny 眼科研究所和湘潭大学的研究者基于 GS 方法对 AMD、DR、DME 和 Normal 的视网膜 OCT 图像进行层分割。Tian 等^[17]采用最短路径法实现对三维 OCT 图像中黄斑区的层边界检测,该方法可准确地快速地检测到 8 个边界,处理 $496 \times 644 \times 51\ \text{voxels}$ 的体数据耗时 $26.15\ \text{s}$,平均非校准误差约 $1\ \text{pixel}$ ($4\ \mu\text{m}$)。Hu 等^[18]侧重研究视网膜各层厚度与视网膜函数(如微视野测试灵敏度和视敏度)的关系,实验发现萎缩性 AMD 的分割层外的光受体导致微视野测试灵敏度和视敏度降低。湘潭大学的学者^[19]提出一种从粗到细的、基于嵌入残差递归网络(ERR-net)和 GS 的视网膜分割方法,利用 ERR-net 做粗略的边界分割,再用 GS 算法精细地处理边界,得到了更加准确的高稳定性的分割结果。

针对 U-net 和 GS 分割方法的问题,如缺少分段对象的拓扑保证导致需后期处理来推测边界,或要求专家事先绘制图像特征和界面,美国杜克大学和爱荷华大学的学者以及印度的 Gopinath 采用基于 CNN 的深度学习方法,实现了对 AMD 和 Normal 视网膜层的分割。Zhou 等^[20]结合可学习曲面平滑模块来直接处理表面分割问题。Gopinath 等^[21]结合长短记忆(LSTM)方法来跟踪边界。在无需人工干预的情况下,Shah 等^[22-23]用 CNN 算法处理 AMD 和 Normal 视网膜的三维 OCT 数据,实现对多层视网膜的同时分割,与 U-net 分割方法相比,该方法有更高的分割精度。Fang 等^[24]提出基于 CNN-GS 的创新框架,CNN 算法用于提取特定层边界特征,然后训练相应的分类器去描绘估计的各层边界,而 GS 方法用来确定最后的边界。该算法在 60 个体数据中完成了关于 9 层边界的自动分割实验,分割结果接近公认的金标准——半自动分级的结果。

英国诺丁汉大学、布鲁内尔大学和天津大学等还提出了许多其他的分割方法。Duan 等^[25]利用测地距离法(GDM),同时考虑横向和纵向的强度变化,求解常微分方式实现二维和三维的 OCT 图像分割,该方法在复杂边界、有较大弯曲、不规律的边界尤为可靠。基于模糊直方图和图谱切割的方法可实现对视网膜的 8 个边界的分割,平均准确度、平均灵敏度和平均误差率分别为 0.98 、 0.97 和 0.07 ^[26]。天津大学的 Lou 等^[27]

表 3 视网膜 OCT 图像的分割算法
Table 3 Segmentation algorithm for retinal OCT images

Type	Method	Eye disease	Dataset	Research institute	Year
Different layers	U-net and SegNet ^[15]	AMD, DME	Duke	Towson University, USA	2021
	U-net and DexiNet ^[16]	AMD	Duke	University of Florida, USA	2021
	GS ^[17]	DME, AMD, Normal	OCTRIMA	University of Miami, USA	2015
	GS ^[18]	AMD	Duke	Doheny Eye Institute, USA	2017
	ERR-net and GS ^[19]	AMD, DR	Duke	Xiangtan University, China	2021
	CNN ^[20]	AMD, Normal	Duke	University of Iowa, USA	2020
	CNN and LSTM ^[21]	AMD, Normal	Duke	India	2017
	CNN ^[22]	AMD	Duke	University of Iowa, USA	2017
	CNN ^[23]	AMD, Normal	Duke	University of Iowa, USA	2018
	CNN-GS ^[24]	AMD	Duke	Duke University, USA	2017
	GDM ^[25]	AMD, Normal	OCTRIMA	University of Nottingham, UK	2017
	Fuzzy histogram and graph cut methods ^[26]	Glaucoma	Duke	Brunel University, UK	2018
	Based on fluid potential energy equation ^[27]	AMD	Duke	Tianjin University, China	2020
	MT and probabilistic maps ^[28]	AMD	Duke	India	2018
	Bayesian deep learning ^[29]	DME, AMD	Duke	Australia	2018
	Non-parametric mathematical model ^[30]	AMD, Normal	Duke	Isfahan University of Medical Sciences, Iran	2021
	CRF ^[31]	DME, AMD, Normal	OCTRIMA, Duke	International Institute of Information Technology Hyderabad, India	2018
	Ensemble-learning-based method ^[32]	DME, Normal	Duke	University of Coimbra, Portugal	2021
	Structured learning algorithm ^[33]	DME	Pascal Dufour	India	2016
	Lesion zone	U-net ^[34]	AMD	Duke	Austria
U-net++ ^[35]		DME	Duke	Heilongjiang University of Science and Technology, China	2020
Multitask learning ^[36]		AMD	Duke	Medical University of Vienna, Austria	2019
CycleGAN-based weakly supervised method ^[37]		DME, CNV, Drusen, Normal	Mendeley	Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology, China	2021
Structure tensor guided approach ^[38]		AMD, CSR, DR, CNV, MH, Normal	Duke, Mendeley	Beihang University, China	2021
RASP-Net ^[39]		AMD	Mendeley	Beihang University, China	2021
Unsupervised learning ^[40]		AMD	Duke	Medical University Vienna, Austria	2019
Gradient-weighted class activation mapping ^[41]		DME, CNV, Drusen, Normal	Mendeley	Wuhan University of Science and Technology, China	2022
Encoder-decoder network ^[42]		DR, Normal	Verpa	Shenzhen University, China	2021
BSDA-Net ^[43]		DR, Normal	Verpa	Southern University of Science and Technology, China	2021

提出一种快速精准分层的新思路,将灰度值的变化转换为理想流体的势能变化,因此将图像分割的问题转换为解势能的问题。根据波势能方程探测层边界面积,然后用势能校正方程准确地提取边界线,平均非校准位置误差小于 1.5 pixel。基于平均强度模板(MT)

和视网膜 7 层结构的概率图分割方法实现了准确性为 98% 的分割^[28],而基于 Bayesian 深度学习的分割方法在噪声情况下表现更可靠^[29]。Monemian 等^[30]将非参数数学模型用于计算边界像素的概率,高于强度阈值的像素作为边界像素,在 AMD 和 Normal 实验数据中

验证了其有效性。Chakravarty 等^[31]利用监督式条件随机场(CRF)框架对视网膜图像进行联合多层分割,各层边界形貌由两个卷积滤波组模式化,而层形状由高斯分布模式化,总的 CRF 能量被线性参数化,联合 SVM 算法进行训练,平均非校准边界位置误差为 1.11~2.04 pixel。集成学习的分割方法^[32]和基于结构学习的分割算法^[33]在不规则变化的边界分割上表现突出,可实现约 1 pixel 的平均绝对误差。

U-net 深度学习方法同样也被应用到眼底疾病的病变区域分割中^[34]。Gao 等^[35]提出 U-net++ 以自动分割黄斑病变区域,增加 ResNet 网络,减小编码/解码子网络的特征图语义间隙,不仅提高了全局的分割效果,也极大地提高了对不同病变的分割精度,与 ReLayNet 算法相比,精度提高了 0.01。Asgari 等^[36]基于多任务学习方法,用多解码结构追踪 AMD 分割区,在每个目标类和层间区域各用一个解码器,同时在特定类分支和额外的解码器之间引入联系,从而提高任务的正则化效果,精度和召回率分别达 0.84 和 0.67。Wang 等^[37]采用基于 CycleGAN 的弱监督学习网络分割 DME、CNV、Drusen、Normal 的 OCT 图像病变区域,该网络处理单张图像只需 0.039 s,而分割结果的 Dice 系数和受试者工作特征(ROC)曲线下的面积(AUC)分别为 0.82 和 96.94%。Hassan 等^[38]利用基于结构张量引导法的分割算法处理 AMD、CSR、DR、CNV、MH、Normal 图像,实现了更高的 Dice 系数,为 0.93。实际上,定量分析分割的病变区域大尺寸和形状等与眼底疾病的关系,可以确定生物标志物。Hassan 等^[39]利用基于残余学习的框架完成集成池化、相干预处理和后处理机制,联合分割、提取,量化了 11 种生物标志物,平均精度达 91.6%,该研究可以帮助医生提高诊断效率,发现潜在的恶化。Seeböck 等^[40]利用非监督学习模型识别病变的候选生物标记,该模型也将辅助临床医生发现新的病变标志物。为克服独立分割和分类方法的局限性,如无法将分类中学习到的信息转移到分割任务中,Liu 等^[41]提出基于注意力学习的方法同时实现分割和分类。

此外,视网膜的眼窝无血管区域的形态和轮廓的不规则性也是判断眼病的重要生物标志。深圳大学的 Guo 等^[42]提出编码-解码的深度学习网络,利用边界对齐模块在解码网络的底层提取全局信息和校正边界,然后用边界监督模块作为解码器来完善分割结果,通过深度和边界监督方法逐级细化分割,精准分割了 63 位健康对象和 17 位糖尿病视网膜患者的眼底 OCT 图像。基于边界形状和距离敏感的联合学习框架(BSDA-Net)的方法可解决更深位置的视网膜眼窝无血管区的分割问题。该方法利用两个辅助分支,即边界热点图回归分支和带符号的距离图重建分支,来提高分割效果。分割得到的眼窝无血管区的形状、尺寸、边界和带符号的距离地图与分类器的不同特征进行分

层融合后,实现了 99.31% 的分类精度^[43]。

4.2 眼底 OCT 图像的分类算法

无论是分割视网膜层,还是分割 OCT 图像中的病变区域,目的都是研究不同的眼底疾病在组织形态学上的区别。通常来讲,疾病的分类是依据分割特征的。随着计算机技术的飞速发展,已出现可以直接对眼底 OCT 图像进行分类的算法。表 4 汇总了 24 种分类算法及其精度,其中 CNN 算法和支持向量机(SVM)算法相关的文献占据半数,大多精度都高于 90%。这些算法的时间跨度为 2013 年到 2022 年,来自印度、瑞士、中国、美国、孟加拉国、巴基斯坦、韩国、新加坡和伊朗,其中印度提出的分类算法最多。

瑞士伯尔尼大学的学者^[44]用 CNN 分类器识别视网膜下积液、高反射点、视网膜内囊肿、纤维血管色素上皮脱落等生物标志物,以实现 AMD、DR、Normal 视网膜图像的分类,该算法的平均精度、灵敏度和特异性分别为 88%、0.80 和 0.96。基于 CNN 的算法还可以结合临床信息帮助理解决策过程^[47],如在 CNN 基础上引入可解释性 Lime 技术^[50]。Das 等^[45]提出专注注意力 CNN 的方法,在提取空间特征后,用专注注意力模仿医生的临床诊断来聚合这些特征,实现了高达 0.95 的 AUC。此外,Fang 等^[49]利用 Lesion-ware CNN 深度学习方法聚焦病变区域,在注意力地图的引导下,利用局部病变相关区域的信息来深入网络训练,精度达 93.3%。基于 Densely connected CNN 的深度学习方法在对 CNV、DME 和 Drusen 分类上可实现 98.0% 的精度^[52]。基于 6 层卷积层的多尺度和多路径 CNN 算法可自动诊断早期 AMD,其多尺度卷积层采用不同滤波器大小,允许网络产生多个局部结构,而多路径特征提取采用系数的局部结构和精细的全局结构,该算法实现了 99.02% 的精度^[48]。Tayal 等^[51]分别采用 5、7 和 9 层 CNN 结构来识别不同视网膜层,实现对 DME、Drusen、CNV、Normal 的分类,精度、灵敏度和特异性分别为 96.5%、96% 和 98.6%。将 CNN 算法生成的特征提供给迭代算法,迭代算法自动选择最优特征向量,然后用二次 SVM 进行分类,几乎可达 100% 的精度^[53]。

SVM 是一种常用的分类器。研究者利用图论动态编程技术和 Wiener 滤波器对图像进行预处理后,建立了一个特殊的特征集,包括近似系数、熵和差分信号的频谱能量,再利用 SVM 进行分类,实现了 95% 的精度^[54]。Khalid 等^[55]利用 SVM 分类器对已标记的眼底 OCT 图像进行训练,根据训练获得的 9 个特征来对 2189 张 CSR、AMD、Normal 视网膜图像进行分类,该算法的精度、灵敏度和特异性高达 99.92%、100% 和 99.86%。

Rasti 等^[64]提出多尺度卷积混合(MCME)的集成模型,这是一种数据驱动神经结构,通过将 CNN 应用到多尺度子图像上,再采用价值函数来区分和快速

表 4 视网膜 OCT 图像的分类算法
Table 4 Classification algorithm of retinal OCT images

Method	Eye disease	Dataset	Accuracy	Research institute	Year
CNN ^[44]	AMD, DR, Normal	Pascal Dufour	88%	University of Bern, Switzerland	2019
CNN ^[45]	AMD, DME, Normal	Duke	AUC is 0.95	Indian Institute of Technology Guwahati, India	2020
CNN ^[46]	AMD, DME, Normal	Mendeley	95.7%	Sri Sivasubramaniya Nadar College of Engineering, India	2021
CNN ^[47]	AMD, DME, Normal	Duke		India	2017
Multiscale and multipath CNN ^[48]	AMD	Duke, Mendeley	99.02%	National Institute of Technology Tiruchirappalli, India	2021
Lesion-ware CNN ^[49]	Drusen, CNV, DME, Normal	Mendeley	93.3%	Hunan University, China	2019
Self-developed CNN ^[50]	CNV, DME, Drusen, Normal	Mendeley	94.87%	Bangladesh	2021
Three CNNs ^[51]	CNV, DME, Drusen, Normal	Kaggle	96.5%	India	2022
Densely connected CNN ^[52]	CNV, DME, Drusen	Mendeley	98.0%	National Institute of Technology Rourkela, India	2019
CNN and quadratic SVM ^[53]	AMD, CNV, DME, Drusen, Normal	Mendeley	100%	University of Southern Queensland, Australia	2021
SVM ^[54]	AMD, Normal	Duke	95%	National University of Sciences and Technology, Pakistan	2018
Multilayered SVM ^[55]	AMD, CSR, Normal	Duke	99.92%	Bahria University, Pakistan	2017
GAN ^[56]	CNV, DME, Drusen, Normal	Mendeley	93.9%	Aerospace Medical Center, Republic of Korea	2021
LSGAN ^[57]	CNV, DME, Drusen, Normal	Mendeley	87.25%	Hunan University, China	2020
VGG16 ^[58]	CNV, DME, Drusen, Normal	Mendeley	98.7%	National Institutes of Health, USA	2021
Deep ensemble network ^[59]	CNV, DME, Drusen, Normal	Mendeley	98.53%	India	2020
ResNet ^[60]	AMD	Duke	96.78%	Institute for Infocomm Research, Singapore	2020
GLMR ^[61]	AMD, Normal	Duke	AUC > 0.99	Duke University, USA	2014
SMO ^[62]	AMD, DME, Normal	Duke	99.3%	Northeastern University, China	2016
CMoE ^[63]	AMD, DME, Normal	Duke	98.14%	Isfahan University of Medical Sciences, Iran	2019
MCME ensemble model ^[64]	AMD, DME, Normal	Duke	98.86%	Isfahan University of Medical Sciences, Iran	2018
Super-learner framework ^[65]	CNV, DME, Drusen, Normal	Mendeley	98.55%	India	2021
Vision Transformer ^[66]	AMD, DME, Normal	Duke	99.69%	Shanghai Institute of Technology, China	2022
Multiscale CNN ^[67]	AMD, Normal	OCTID, Duke	>96.0%	National Institute of Technology Tiruchirappalli, India	2021

学习图像特征。采用 MCME 对 AMD、DME 和 Normal 图像进行分类,平均精度高达 98.86%。与混合集成 CNN 算法相比,MCME 也具有更高的分类精度,可达 98.14%^[63]。

为解决在有限 OCT 样本情况下的过拟合问题,He

等^[57]提出基于标签平滑生成对抗网络(LSGAN)的算法,该算法包括生成器、识别器和分类器三部分。处理 CNV、DME、Drusen 和 Normal 数据的结果表明该方法优于 InceptionV3 分类方法,精度可达 87.25%。也有研究者提出基于生成对抗网络(GAN)的少样本学习方

法,将 GAN 模型用于生成各类病理 OCT 图像的扩增训练数据集,再用 InceptionV13 结构来训练,对测试数据分类的平均精度为 93.9%,标准偏差为 4.5%^[56]。

杜克大学 Farsiu 等^[61]基于泛化线性模型回归 (GLMR) 框架设计了 5 个自动分类器,并用交叉验证法评估分类器的性能,同时识别了内界膜到 Bruch 膜的距离、RPE 层到 Bruch 膜的距离、非正常增厚体积和变薄的体积这 4 个标志物,根据标志物将 AMD 从 Normal 图像中分离,算法的 AUC 达 0.99。基于超级学习框架,结合深度集成网络和特征图的方法对 DME、CNV、Drusen、Normal 的分类精度可达 98.55%^[65]。东北大学 Wang 等^[62]采用序列最小优化 (SMO) 算法对 AMD、DME 和 Normal 图像进行分类,实现了 99.3% 的精度。基于 ResNet 网络的分类算法可实现 96.78% 的精度^[60],而基于集成学习网络 (如 VGG16) 的分类算法可实现 98.53% 的精度^[59]。Kim 等^[58]采用多分类器来分类不同的视网膜图像,用 VGG16 算法分类 CNV、DME 和其他,用 VGG19 分类 Drusen 和其他,用 InceptionV13 分类 Normal 和其他,实现了高达 98.7% 的精度和 0.98 的灵敏度。基于视觉变压器的分类方法对 AMD、DME、Normal 的分类精度高达 99.69%^[66]。相当地,基于不同尺度的 CNN 分类方法采用多个滤波器保证数据结构,并采用二次函数作为分类器,具有更低的复杂度和更少的参数量,

实现了高达 99.7% 的精度^[67]。

4.3 眼底 OCT 图像的去噪算法

近年来眼底 OCT 图像的去噪也成为其中的研究方向之一,其典型的算法如表 5 所示。Huang 等^[68]采用 Noise2Noise 的深度学习方法对 OCT 图像进行去噪处理,该算法基于改进的非对称卷积超分辨率残差网络 (AC-SRResNet),在不需无噪 OCT 图像的参考基准情况下,实现了实时去噪。该算法表现出较高的泛化能力,其信噪比 (SNR)、边缘保护指数 (EPI)、载噪比 (CNR) 和计算速度分别为 41.8 dB、0.68、42.0 dB 和 17 frame/s。Huang 等^[69]基于 GAN 模型,将有噪声且低分辨率的 OCT 图像转换为去噪和超分辨的图像,与上述方法和传统的 3D 块匹配去噪方法相比,该算法可实现更高的性能 (CNR 为 4.46, EPI 为 0.93)。此外,该团队^[70]还提出基于非监督学习解纠缠表示与生成式对抗网络 (DRGAN) 的去 OCT 图像散斑算法。

Ma 等^[71]提出基于二维小曲线的 K-SVD 字典学习方法,对 AMD 图像进行去噪处理,与原图相比,其 CNR 从 1.27 提高到 5.12,平均标准偏差率 (MSR) 从 3.2 提高到 14.41。伊朗伊斯法罕大学和湖南大学^[72]共同提出非局部加权稀疏表示 (NWSR) 来处理视网膜图像噪声,与 K-SVD 相比,该算法具有更优的等效视数 (ENL)、峰值信噪比 (PSNR)、CNR 和 MSR,分别为 1552.68、27.79、3.45 和 8.67。

表 5 视网膜 OCT 图像的去噪算法
Table 5 Denoising algorithm of retinal OCT images

Method	Dataset	Metric				Country	Year
AC-SRResNet ^[68]	Mendeley	SNR	CNR	EPI	Speed	Beijing Institute of Technology, China	2021
		41.8 dB	42.0 dB	0.68	17 frame/s		
2D curvelet-based K-SVD ^[71]	Duke	CNR		MSR		Noor Eye Hospital, Iran	2018
		5.12		14.41			
NWSR ^[72]	Duke	MSR	CNR	ENL	PSNR	University of Isfahan, Iran	2018
		8.67	3.45	1552.68	27.79		
GAN ^[69]	Duke	PSNR	EPI	ENL	CNR	Sichuan University, China	2019
		27.83	0.93	1669.5	4.46		

4.4 迁移学习在眼底 OCT 图像中的应用

迁移学习是机器学习的一个分支。对于相似任务的学习,可从曾训练过的机器模型中得到一些信息,形成知识的转移,从而减少训练时间,同时迁移学习的方法大大降低了机器学习对医学图像资源量的需求^[47]。加州大学 Rakocz 等^[73]提出基于 SLIVER-net 的迁移学习技术,通过对 ImageNet 的大量二维图像进行训练得到预训练模型,再将其应用到三维眼底 OCT 图像,成功预测了 AMD 的风险因子,包括视网膜内高反射点、高密度的玻璃膜疣体积、玻璃膜疣内的高反射核等。为提高分类准确性和避免过度拟合,Asif 等^[74]提出基于 ResNet50 结构的深度残余网络算法,在对已知数据库进行预训练和端对端的训练后,将 ResNet50 连接层

替换为新的连接层,对 5 类眼底疾病的分类准确度为 99.48%。加州大学圣地亚哥分校的学者^[75]基于多层次抵抗模型分类 CNV、DME、Drusen 和 Normal 图像,同样在 ImageNet 建立预训练模型,然后对 207130 张 OCT 图像进行训练,分类精度、灵敏度和特异性分别为 96.6%、97.8% 和 97.4%。虽然该结果比在大量原始数据库中直接进行随机初始化训练得到的结果差,但训练时间大大降低,只需 2 h,而后者需要几周。

4.5 可解释性算法在眼底 OCT 图像中的应用

可解释性算法可以建立机器学习的过程数据与临床信息的关联性,使无论是结果还是决策过程都令医生信服,助力机器学习在医学领域的应用。美国马里兰大学 Ehrlich 通过加权系数网络模型对 CNV、DME、

Drusen、Normal 图像进行分类,实现了 99.79% 的高精度。为增加模型的可解释性,采用梯度加权类激活映射方法生成热点图来突出病变区域,并采用 ReLayNet 算法来分割 OCT 图像中的视网膜层状结构,将热点图与分层图像融合后,确定了病变在不同层中发生的概率^[76]。Guo 等^[42]利用 6 层 CNN 模型对 CNV、DME、Drusen、Normal 图像进行分类,然后用局部可解释性模型来预测正确分类结果中的病变区域和错误预测结果中的识别区域,从而增加临床医生对 CNN 模型解决医学问题的信任度,该方法在区域范围较大的情况下精准性欠佳。浙江大学第二附属医院 Yan 等^[77]基于 ResNet-34 DL 模型,将卷积阻塞注意力模块集成到每个单元,用于对 AMD 的自动识别;然后借助 GradCam 解释模型生成热点图,定位重要的病变区域,其预测结果和眼科专家的诊断结果高度一致。滑铁卢大学 Singh 等^[78]采用基于 Inception-v3 的 CNN 模型来分类 CNV、DME、DRUSEN、Normal 视网膜图像,定量对比了 13 种生成热点图的解释方法,其中 Deep Taylor 方法以平均评分 3.85 的成绩表现最佳。

5 总结与展望

眼底疾病是失明的主要原因之一,其有效的预防措施是及时发现和治疗,而 OCT 可为眼底疾病的早期发现和诊断提供有力的技术支持。OCT 可以清晰地获取视网膜黄斑区的断层图像,医生可观察不同视网膜层的形态结构,通过微小的组织学变化来判断病变类型及其发展阶段。但眼底病变患病率的稳定上升会导致越来越大的眼底医疗服务压力,对于眼底医生资源本就不足的现状来说,更是雪上加霜。因此,基于眼底 OCT 图像,发展计算机辅助诊断技术十分必要。大量的眼底 OCT 图像来自医院,然而这些涉及个人隐私的数据大多是不能公开的,数据的无法获取极大地阻碍了该领域的计算机辅助技术的发展。

针对眼底 OCT 图像资源局限的问题,本文检索并梳理了 8 个免费的公开的数据库,来自杜克大学、Kaggle 平台、西班牙 Verpa 小组、Zenodo 平台、Mendeley 平台、滑铁卢大学、迈阿密大学、瑞士伯尔尼大学,眼底 OCT 图像的总数据量大于 10 万张,数据采集时间为 2013—2021 年。本文筛选出利用这些公共资源做计算机辅助算法的文献共 64 篇,其中分割算法和分类算法最多。通过对这些文献的分析发现,为真正实现计算机辅助技术在眼底疾病早期诊断中的应用,可从以下方面进行努力。

1) 提高对眼底 OCT 图像的高精度分类的稳定性、可重复性和泛化能力。从表 4 的数据来看,大多算法都可实现高于 90% 的分割精度,但处理同一系统输出图像时的稳定性和重复性不可知。此外,算法处理不同系统输出的图像时能否保证高精度的分类也有待探究。

2) 提高对眼底 OCT 图像的分割能力。分割能力与病变标志物密切相关,只有提高分割能力才能够为医生提供更多的生物标志物,并明确标志物所在的视网膜层,从而定量研究各种疾病在视网膜层的发生概率,生物标志物和潜在生物标志物与病变的关系等,为病变的早期发展和预测做贡献。

3) 提高计算机辅助算法的可解释性。医学诊断关乎患者的生命安全,必须是严谨的、准确的。计算机辅助诊断要在眼底诊断中真正得到应用,不仅要求对结果实现高精度的判断,还需理解其计算过程中的参数和决策,只有完全符合缜密的医学审视才能够真正地得到应用。

参 考 文 献

- [1] Kisa A, Kisa S, Collaborators B V I, et al. Trends in prevalence of blindness and distance and near vision impairment over 30 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *The Lancet Global Health*, 2021, 9(2): e130-e143.
- [2] Hassan B, Ahmed R, Li B, et al. A comprehensive study capturing vision loss burden in Pakistan (1990—2025): findings from the Global Burden of Disease (GBD) 2017 study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0216492.
- [3] Steinmetz J D, Bourne R R A, Briant P S, et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *The Lancet Global Health*, 2021, 9(2): e144-e160.
- [4] Xu Y F, Wang A H, Lin X L, et al. Global burden and gender disparity of vision loss associated with diabetes retinopathy[J]. *Acta Ophthalmologica*, 2021, 99(4): 431-440.
- [5] Tan G S, Cheung N, Simó R, et al. Diabetic macular oedema[J]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2017, 5(2): 143-155.
- [6] Hafezi F, Richo O, Torres-Netto E A, et al. Corneal cross-linking at the slit lamp[J]. *Journal of Refractive Surgery*, 2021, 37(2): 78-82.
- [7] An D, Pulford R, Morgan W H, et al. Associations between capillary diameter, capillary density, and microaneurysms in diabetic retinopathy: a high-resolution confocal microscopy study[J]. *Translational Vision Science & Technology*, 2021, 10(2): 6.
- [8] Barnett K, Keeler C R. Fundus photography[J]. *Veterinary Record*, 1967, 80(21): 624-627.
- [9] Huang D, Swanson E A, Lin C P, et al. Optical coherence tomography[J]. *Science*, 1991, 254(5035): 1178-1181.
- [10] 陈思思, 陈明惠, 马文飞. 基于多通道的光学相干层析成像视网膜图像自动分类研究[J]. *中国激光*, 2021, 48(23): 2307001.
Chen S S, Chen M H, Ma W F. Research on automatic classification of optical coherence tomography retina image based on multi-channel[J]. *Chinese Journal of*

- Lasers, 2021, 48(23): 2307001.
- [11] 袁坤, 霍力. 用于视网膜 OCT 图像分层的多尺度补全卷积神经网络[J]. 中国激光, 2021, 48(15): 1507004.
Yuan K, Huo L. Multiple-scale inpainting convolutional neural network for retinal OCT image segmentation[J]. Chinese Journal of Lasers, 2021, 48(15): 1507004.
- [12] 赵蒙蒙, 鲁贞贞, 朱书缘, 等. 基于变分自编码器的眼科光学相干断层成像图像生成[J]. 光学学报, 2021, 41(14): 1417001.
Zhao M M, Lu Z Z, Zhu S Y, et al. Generation of optical coherence tomography images in ophthalmology based on variational auto-encoder[J]. Acta Optica Sinica, 2021, 41(14): 1417001.
- [13] Swanson E A, Fujimoto J G. The ecosystem that powered the translation of OCT from fundamental research to clinical and commercial impact[J]. Biomedical Optics Express, 2017, 8(3): 1638-1664.
- [14] 美柏医健. 中国眼科药物行业研究报告[EB/OL]. (2021-12-28)[2022-02-01]. <https://new.qq.com/omn/20211228/20211228A019EV00.html>.
MyBioGate. Research Report on Chinese ophthalmic medicine industry[EB/OL]. (2021-12-28) [2022-02-01]. <https://new.qq.com/omn/20211228/20211228A019EV00.html>.
- [15] Song M, Kim Y. Manipulating retinal OCT data for image segmentation based on encoder-decoder network [C]//2021 15th International Conference on Ubiquitous Information Management and Communication (IMCOM), January 4-6, 2021, Seoul, Republic of Korea. New York: IEEE Press, 2021.
- [16] Sousa J A, Paiva A, Silva A, et al. Automatic segmentation of retinal layers in OCT images with intermediate age-related macular degeneration using U-Net and DexiNed[J]. PLoS One, 2021, 16(5): e0251591.
- [17] Tian J, Varga B, Somfai G M, et al. Real-time automatic segmentation of optical coherence tomography volume data of the macular region[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0133908.
- [18] Hu Z H, Shi Y, Nandan K, et al. Semiautomated segmentation and analysis of retinal layers in three-dimensional spectral-domain optical coherence tomography images of patients with atrophic age-related macular degeneration[J]. Neurophotonics, 2017, 4(1): 011012.
- [19] Hu K, Liu D, Chen Z N, et al. Embedded residual recurrent network and graph search for the segmentation of retinal layer boundaries in optical coherence tomography[J]. IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement, 2021, 70: 5010117.
- [20] Zhou L X, Wu X D. Globally optimal surface segmentation using deep learning with learnable smoothness priors[EB/OL]. (2020-07-02)[2022-02-03]. <https://arxiv.org/abs/2007.01217>.
- [21] Gopinath K, Rangrej S B, Sivaswamy J. A deep learning framework for segmentation of retinal layers from OCT images[C]//2017 4th IAPR Asian Conference on Pattern Recognition (ACPR), November 26-29, 2017, Nanjing, China. New York: IEEE Press, 2017: 888-893.
- [22] Shah A, Abramoff M D, Wu X D. Simultaneous multiple surface segmentation using deep learning[M]//Cardoso M J, Arbel T, Carneiro G, et al. Deep learning in medical image analysis and multimodal learning for clinical decision support. Lecture notes in computer science. Cham: Springer, 2017, 10553: 3-11.
- [23] Shah A, Zhou L X, Abrámoff M D, et al. Multiple surface segmentation using convolution neural nets: application to retinal layer segmentation in OCT images [J]. Biomedical Optics Express, 2018, 9(9): 4509-4526.
- [24] Fang L Y, Cunefare D, Wang C, et al. Automatic segmentation of nine retinal layer boundaries in OCT images of non-exudative AMD patients using deep learning and graph search[J]. Biomedical Optics Express, 2017, 8(5): 2732-2744.
- [25] Duan J M, Tench C, Gottlob I, et al. Automated segmentation of retinal layers from optical coherence tomography images using geodesic distance[J]. Pattern Recognition, 2017, 72: 158-175.
- [26] Dodo B I, Li Y M, Eltayef K, et al. Graph-cut segmentation of retinal layers from OCT images[C]//Proceedings of the 11th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies, January 19-21, 2018, Funchal, Madeira, Portugal. Setúbal: SciTePress, 2018: 35-42.
- [27] Lou S L, Chen X D, Han X Y, et al. Fast retinal segmentation based on the wave algorithm[J]. IEEE Access, 2020, 8: 53678-53686.
- [28] Chakravarty A, Gaddipati D J, Sivaswamy J. Construction of a retinal atlas for macular OCT volumes [M]//Campilho A, Karray F, Romeny B H. Image analysis and recognition. Lecture notes in computer science. Cham: Springer, 2018, 10882: 650-658.
- [29] Sedai S M, Antony B, Mahapatra D, et al. Joint segmentation and uncertainty visualization of retinal layers in optical coherence tomography images using Bayesian deep learning[M]//Stoyanov D, Taylor Z, Ciompi F, et al. Computational pathology and ophthalmic medical image analysis. Lecture notes in computer science. Cham: Springer, 2018, 11039: 219-227.
- [30] Monemian M, Rabbani H. Analysis of a novel segmentation algorithm for optical coherence tomography images based on pixels intensity correlations[J]. IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement, 2021, 70: 5002012.
- [31] Chakravarty A, Sivaswamy J. A supervised joint multi-layer segmentation framework for retinal optical coherence tomography images using conditional random field[J]. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 2018, 165: 235-250.
- [32] Cazañas-Gordón A, Parra-Mora E, Cruz L A D S. Ensemble learning approach to retinal thickness assessment in optical coherence tomography[J]. IEEE Access, 2021, 9: 67349-67363.
- [33] Karri S P K, Chakraborti D, Chatterjee J. Learning layer-specific edges for segmenting retinal layers with large deformations[J]. Biomedical Optics Express, 2016,

- 7(7): 2888-2901.
- [34] Joy T T, Sedai S, Garnavi R. Analyzing epistemic and aleatoric uncertainty for drusen segmentation in optical coherence tomography images[EB/OL]. (2021-01-21) [2022-02-03]. <https://arxiv.org/abs/2101.08888>.
- [35] Gao Z J, Wang X L, Li Y. Automatic segmentation of macular edema in retinal OCT images using improved U-net++[J]. *Applied Sciences*, 2020, 10(16): 5701.
- [36] Asgari R, Orlando J I, Waldstein S, et al. Multiclass segmentation as multitask learning for drusen segmentation in retinal optical coherence tomography[M]//Shen D G, Liu T M, Peter T M, et al. *Medical image computing and computer assisted intervention-MICCAI 2019. Lecture notes in computer science*. Cham: Springer, 2019, 11764: 192-200.
- [37] Wang J, Li W Y, Chen Y W, et al. Weakly supervised anomaly segmentation in retinal OCT images using an adversarial learning approach[J]. *Biomedical Optics Express*, 2021, 12(8): 4713-4729.
- [38] Hassan B, Hassan T, Ahmed R, et al. Automated segmentation and extraction of posterior eye segment using OCT scans[C]//2021 International Conference on Robotics and Automation in Industry (ICRAI), October 26-27, 2021, Rawalpindi, Pakistan. New York: IEEE Press, 2021.
- [39] Hassan B, Qin S Y, Hassan T, et al. Joint segmentation and quantification of chorioretinal biomarkers in optical coherence tomography scans: a deep learning approach[J]. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, 2021, 70: 2508817.
- [40] Seeböck P, Waldstein S M, Klimescha S, et al. Unsupervised identification of disease marker candidates in retinal OCT imaging data[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2019, 38(4): 1037-1047.
- [41] Liu X M, Bai Y J, Cao J, et al. Joint disease classification and lesion segmentation via one-stage attention-based convolutional neural network in OCT images[J]. *Biomedical Signal Processing and Control*, 2022, 71: 103087.
- [42] Guo M L, Zhao M, Cheong A M, et al. Can deep learning improve the automatic segmentation of deep foveal avascular zone in optical coherence tomography angiography? [J]. *Biomedical Signal Processing and Control*, 2021, 66: 102456.
- [43] Lin L, Wang Z H, Wu J W, et al. BSDA-net: a boundary shape and distance aware joint learning framework for segmenting and classifying OCTA images [M]//de Bruijne M, Cattin P C, Cotin S, et al. *Medical image computing and computer assisted intervention-MICCAI 2021. Lecture notes in computer science*. Cham: Springer, 2021, 12908: 65-75.
- [44] Kurmann T, Yu S Q, Márquez-Neila P, et al. Expert-level automated biomarker identification in optical coherence tomography scans[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9: 13605.
- [45] Das V, Prabhakararao E, Dandapat S, et al. B-scan attentive CNN for the classification of retinal optical coherence tomography volumes[J]. *IEEE Signal Processing Letters*, 2020, 27: 1025-1029.
- [46] Rajagopalan N, Narasimhan V, Vinjimoor S K, et al. RETRACTED ARTICLE: deep CNN framework for retinal disease diagnosis using optical coherence tomography images[J]. *Journal of Ambient Intelligence and Humanized Computing*, 2021, 12(7): 7569-7580.
- [47] Karri S P K, Chakraborty D, Chatterjee J. Transfer learning based classification of optical coherence tomography images with diabetic macular edema and dry age-related macular degeneration[J]. *Biomedical Optics Express*, 2017, 8(2): 579-592.
- [48] Thomas A, Harikrishnan P M, Ramachandran R, et al. A novel multiscale and multipath convolutional neural network based age-related macular degeneration detection using OCT images[J]. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2021, 209: 106294.
- [49] Fang L Y, Wang C, Li S T, et al. Attention to lesion: lesion-aware convolutional neural network for retinal optical coherence tomography image classification[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2019, 38(8): 1959-1970.
- [50] Apon T S, Hasan M M, Islam A, et al. Demystifying deep learning models for retinal OCT disease classification using explainable AI[C]//2021 IEEE Asia-Pacific Conference on Computer Science and Data Engineering, December 8-10, 2021, Brisbane, Australia. New York: IEEE Press, 2021.
- [51] Tayal A, Gupta J, Solanki A, et al. DL-CNN-based approach with image processing techniques for diagnosis of retinal diseases[J]. *Multimedia Systems*, 2022, 28(4): 1417-1438.
- [52] Rastogi D, Padhy R P, Sa P K. Detection of retinal disorders in optical coherence tomography using deep learning[C]//2019 10th International Conference on Computing, Communication and Networking Technologies (ICCCNT), July 6-8, 2019, Kanpur, India. New York: IEEE Press, 2019.
- [53] Barua P D, Chan W Y, Dogan S, et al. Multilevel deep feature generation framework for automated detection of retinal abnormalities using OCT images[J]. *Entropy*, 2021, 23(12): 1651.
- [54] Sharif M M, Akram M U, Malik A W. Extraction and analysis of RPE layer from OCT images for detection of age related macular degeneration[C]//2018 IEEE 20th International Conference on e-Health Networking, Applications and Services (Healthcom), September 17-20, 2018, Ostrava, Czech Republic. New York: IEEE Press, 2018.
- [55] Khalid S, Akram M U, Hassan T, et al. Fully automated robust system to detect retinal edema, central serous chorioretinopathy, and age related macular degeneration from optical coherence tomography images [J]. *BioMed Research International*, 2017, 2017: 7148245.
- [56] Yoo T K, Choi J Y, Kim H K. Feasibility study to improve deep learning in OCT diagnosis of rare retinal diseases with few-shot classification[J]. *Medical &*

- Biological Engineering & Computing, 2021, 59(2): 401-415.
- [57] He X X, Fang L Y, Rabbani H, et al. Retinal optical coherence tomography image classification with label smoothing generative adversarial network[J]. Neurocomputing, 2020, 405: 37-47.
- [58] Kim J, Tran L. Retinal disease classification from OCT images using deep learning algorithms[C]//2021 IEEE Conference on Computational Intelligence in Bioinformatics and Computational Biology, October 13-15, 2021, Melbourne, Australia. New York: IEEE Press, 2021.
- [59] Paul D, Tewari A, Ghosh S, et al. OCTx: ensembled deep learning model to detect retinal disorders[C]//2020 IEEE 33rd International Symposium on Computer-Based Medical Systems, July 28-30, 2020, Rochester, MN, USA. New York: IEEE Press, 2020: 526-531.
- [60] Srivastava R, Ong E P, Lee B H. Role of the choroid in automated age-related macular degeneration detection from optical coherence tomography images[C]//2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society, July 20-24, 2020, Montreal, QC, Canada. New York: IEEE Press, 2020: 1867-1870.
- [61] Farsiu S, Chiu S J, O'Connell R V, et al. Quantitative classification of eyes with and without intermediate age-related macular degeneration using optical coherence tomography[J]. Ophthalmology, 2014, 121(1): 162-172.
- [62] Wang Y, Zhang Y N, Yao Z M, et al. Machine learning based detection of age-related macular degeneration (AMD) and diabetic macular edema (DME) from optical coherence tomography (OCT) images[J]. Biomedical Optics Express, 2016, 7(12): 4928-4940.
- [63] Rasti R, Mehridehnavi A, Rabbani H, et al. Convolutional mixture of experts model: a comparative study on automatic macular diagnosis in retinal optical coherence tomography imaging[J]. Journal of Medical Signals and Sensors, 2019, 9(1): 1-14.
- [64] Rasti R, Rabbani H, Mehridehnavi A, et al. Macular OCT classification using a multi-scale convolutional neural network ensemble[J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2018, 37(4): 1024-1034.
- [65] Paul D, Tewari A, Banerjee I. Super learner model to detect abnormalities-OCT and blood smear imaging case studies[EB/OL]. [2022-02-04]. https://taih20.github.io/papers/5/CameraReady/AAAI_2021.pdf.
- [66] Jiang Z, Wang L, Wu Q, et al. Computer-aided diagnosis of retinopathy based on vision transformer[J]. Journal of Innovative Optical Health Sciences, 2022, 15(2): 71-79.
- [67] Thomas A P M H, Krishna A K, et al. A novel multiscale convolutional neural network based age-related macular degeneration detection using OCT images[J]. Biomedical Signal Processing and Control, 2021, 67: 102538.
- [68] Huang Y, Zhang N, Hao Q. Real-time noise reduction based on ground truth free deep learning for optical coherence tomography[J]. Biomedical Optics Express, 2021, 12(4): 2027-2040.
- [69] Huang Y Q, Lu Z X, Shao Z M, et al. Simultaneous denoising and super-resolution of optical coherence tomography images based on generative adversarial network[J]. Optics Express, 2019, 27(9): 12289-12307.
- [70] Huang Y Q, Xia W J, Lu Z X, et al. Noise-powered disentangled representation for unsupervised speckle reduction of optical coherence tomography images[J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2021, 40(10): 2600-2614.
- [71] Ma Y H, Chen X J, Zhu W F, et al. Speckle noise reduction in optical coherence tomography images based on edge-sensitive cGAN[J]. Biomedical Optics Express, 2018, 9(11): 5129-5146.
- [72] Abbasi A, Monadjemi A, Fang L Y, et al. Optical coherence tomography retinal image reconstruction via nonlocal weighted sparse representation[J]. Journal of biomedical optics, 2018, 23(3): 036011.
- [73] Rakocz N, Chiang J N, Nittala M G, et al. Automated identification of clinical features from sparsely annotated 3-dimensional medical imaging[J]. Npj Digital Medicine, 2021, 4: 44.
- [74] Asif S, Amjad K. Deep residual network for diagnosis of retinal diseases using optical coherence tomography images[J]. Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences, 2022: 1-11.
- [75] Kermany D S, Goldbaum M, Cai W J, et al. Identifying medical diagnoses and treatable diseases by image-based deep learning[J]. Cell, 2018, 172(5): 1122-1131.
- [76] Wen E, Ehrlich M. Interpretable automated diagnosis of retinal disease using deep OCT analysis[EB/OL]. (2021-09-03)[2022-02-03]. <https://arxiv.org/abs/2109.02436>.
- [77] Yan Y, Jin K, Gao Z Y, et al. Attention-based deep learning system for automated diagnoses of age-related macular degeneration in optical coherence tomography images[J]. Medical Physics, 2021, 48(9): 4926-4934.
- [78] Singh A, Balaji J J, Rasheed M A, et al. Evaluation of explainable deep learning methods for ophthalmic diagnosis[J]. Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.), 2021, 15: 2573-2581.