

引文格式:许冬,李浩,周利晓,吕梁. 基于卷积神经网络 UNet 构建糖尿病性黄斑水肿自动识别模型[J]. 眼科新进展,2020,40(4):357-361. doi:10.13389/j.cnki.rao.2020.0082

【应用研究】

基于卷积神经网络 UNet 构建糖尿病性黄斑水肿自动识别模型[△]

许冬 李浩 周利晓 吕梁

【摘要】目的 通过卷积神经网络 UNet 构建光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT)图像中糖尿病性黄斑水肿的自动识别模型,并通过相关指标判断其价值。方法 利用开源的 OCT 数据集 2014_BOE_Srinivasan 和 OCT2017 训练卷积神经网络 UNet 模型,并结合我院 2018 年 1 月至 2019 年 5 月的 60 例糖尿病性黄斑水肿患者的 OCT 检查影像结果共同组成数据集来验证模型。最后通过该模型的损失函数变化和精确度变化,以及绘制受试者工作特征曲线来评价模型。结果 卷积神经网络 UNet 对单张图像的处理时间在 75 ms 左右。且损失函数变化图显示当模型训练到一定程度后,损失数值逐渐趋于收敛。验证集的精确度变化图显示精确度可以达到 0.9 左右,并且随着训练次数的不断增加,精确度逐渐趋于稳定。最后根据测试结果绘制了受试者工作特征曲线,其曲线下面积达到 0.902,提示该模型具有较高诊断能力。结论 利用卷积神经网络 UNet 可以准确快速地分割出糖尿病性黄斑水肿区域,有望辅助临床医师的诊断与治疗。

【关键词】 糖尿病性视网膜病变;黄斑水肿;深度学习;卷积神经网络;光学相干断层扫描

【中图分类号】 R770.4

作者简介:许冬,男,1993 年 11 月出生,河南安阳人,在读硕士研究生。E-mail:xdd1234xdd@163.com;ORCID:0000-0002-2096-5841

通信作者:周利晓,女,1966 年 11 月出生,河南郑州人,博士,主任医师。研究方向:神经眼病。E-mail:zhoulixiao@126.com;ORCID:0000-0002-9296-6835

收稿日期:2019-06-13
修回日期:2019-10-27
本文编辑:董建军

△基金项目:河南省医学科技攻关项目(编号:201503131)

作者单位:450052 河南省郑州市,郑州大学第五附属医院眼科(许冬,周利晓,吕梁);611731 四川省成都市,电子科技大学(李浩)

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema,DME)是糖尿病引起微血管病变后导致视网膜黄斑积液所产生的一种疾病。目前 DME 已成为糖尿病患者视力障碍的重要原因^[1],严重影响了患者的日常工作和生活质量。据 2010 年数据显示^[2],我国 20 岁以上人群中,约有 9240 万人(占成年人口的 9.7%)患有糖尿病,且 60.7% 的糖尿病患者未能得到及时诊断,其中伴有糖尿病性视网膜病变以及 DME 的患者也不在少数。DME 患者若未能得到及时有效治疗,很可能导致不可逆性视力损害,因此在临床工作中快速准确地识别出 DME 显得十分重要。

光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT)是目前眼科诊疗中重要的检查手段,可以便捷无创的对视网膜进行成像显示。临床医师会反复通过 OCT 检查判断患者视网膜的病变情况,由于人工识别并标记病变区域相对繁琐,使用 OCT 机器软件自动识别能为临床医师节省大量时间,但精确程度往往不能达到满意的效果。目前自动识别软件一般仅能判断出是否存在黄斑水肿,而不能准确量化黄斑水肿的程度和分布。随着深度学习在医学领域的广泛应用,特别是深度学习算法中卷积神经网络的出现,大大提高了计算机识别医学图像的能力。卷积神经网络的学习以及特征提取能力十分强大,可以做到目标物体的自动化检测与分割,无需人为手工提取特征,并且如果设计合理得当,分割效果

会非常好。目前卷积神经网络在医学领域已被尝试用于医学图像的自动识别与分割,如特定病变细胞的区域分割、细胞内异常物的检测以及视网膜的分层检测^[3]等。

很多研究表明,卷积神经网络可以用于自动检测各类眼病疾病,尤其是视网膜疾病如糖尿病性视网膜病变^[4-5]、老年黄斑变性^[6]、青光眼^[7]等,为临床视网膜疾病的快速诊断和分型提供了新的手段。并且在快速诊断的同时还可以对病变图像进行定量分析。视网膜囊样水肿(intraretinal cystoid fluid,IRC)是量化视网膜水肿严重程度和渗出性黄斑病变的一个特别重要的诊断区域,本研究通过卷积神经网络 UNet^[8]对 IRC 区域进行了定量检测,从而建立 OCT 中 DME 的自动识别模型,并通过相关指标判断其价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

使用了开源的 OCT 数据集 2014_BOE_Srinivasan^[9]和 OCT2017^[10]以及来自郑州大学第五附属医院的 OCT 图像,其中 2014_BOE_Srinivasan 含 DME 患者与正常人样本共 2508 张,并随机抽取 OCT2017 中含 DME 患者与正常人样本共 4217 张以及我院自 2018 年 1 月至 2019 年 5 月的 60 例 DME 患者的 1127 张双眼 OCT 图像(美国 OPTOVUE 公司,RTVue100-2 型 OCT,MM6 模式)共同组成试验

样本。由两名临床医师分别独立评判了所有试验样本,在基于临床经验的综合评估后将样本图片标记为正常或 DME;当出现不一致的判断时,再由一位主任医师对结果进行仲裁。将开源的两个数据集的样本混合后抽取 70% 作为训练样本(训练集),剩余 30% 与来自我院的数据合并后共同作为测试样本(验证集)。

1.2 方法

1.2.1 卷积神经网络与 UNet 不同种类的神经网络经常具有不同的结构以及层次,一般而言神经网络层次的加深可以增强其特征学习能力,因此现在主流的卷积神经网络往往有着很深的层次^[11-12]。而基于卷积神经网络提出的残差网络是一种具有独特的跳级连接结构的网络,在卷积神经网络的每两层之间增加一个捷径,即构成了一个残差块,这有利于后面的层级直接学习残差。当不断重复这样的残差块结构时,便可以形成一个深度残差网络。当残差网络的层次足够深时,便可以具有非常多的神经元和残差块结构,其特征提取和学习能力也会随之增加,这样的神经网络可以解决模型训练过程中出现的准确度下降的问题。卷积神经网络 UNet 结构(见图 1)同样具有非常深层次的对称网络结构:前向卷积与池化层、下采样层、上采样层,并且运用了残差网络进行特征提取,这些都确保卷积神经网络 UNet 具有强大的特征提取能力。

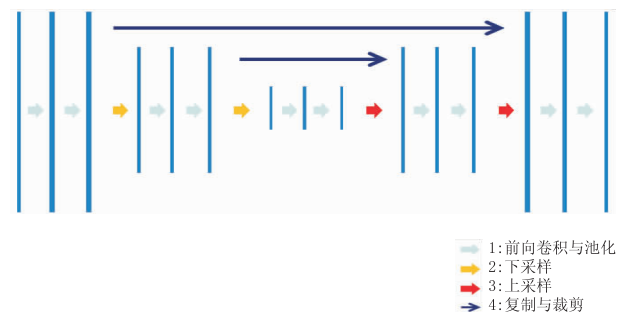


图 1 卷积神经网络 UNet 结构示意图

本研究采用卷积神经网络 UNet 的多个卷积层来提取 DME 患者的 OCT 图像特征。在下采样部分,算法使用残差网络 ResNet50 进行输入图像的特征提取。残差网络的深层次卷积网络结构可以保障卷积神经网络 UNet 模型在训练时不会产生过拟合现象,同时还可以更好地提取图像中的区域特征,便于试验操作人员进行模型的预训练,以加速卷积神经网络 UNet 的训练。之后再对采样到的高层次高语义的特征图进行上采样,上采样后的特征图再与特征提取的网络部分进行相同尺度的特征图融合与拼接。然后重复以上操作过程,直至得到最后一层特征图,最后输出与原始图像中病变区域对应的目标区域分割图。

1.2.2 卷积神经网络 UNet 训练过程 本研究是在 Ubuntu16.04 操作系统下运行。试验运行环境为 NVIDIA cuDNN5.1、CUDA8.0、Python 2.7、Anaconda2、OpenCV3.0,试验运行硬件平台配置为 NVIDIA Quadro P4000,8.0GB 显存,1 Tb 容量的机械硬盘,深度学习框架选择 tensorflow,并在试验数据集上进行训练。由于试验样本中,有关 IRC 病变区域的图像数量相对较少,因此使用数据增强的方式来扩充数据集。常见的数据增强有增加高斯噪声,缩小或放大图像,随机裁剪,随机颜色抖动,对原始图像旋转固定角度等。经过数据增强后的数据集有 15 000 张,训练集和验证集的比例为 10 : 1。卷积神经网络通过训练集图像来学习初始的神经元权重和偏置数值,之后在训练的过程中结合验证集来调整网络参数,并通过验证集的精确度变化曲线图判断出训练性能较好的网络模型,并计算验证过程中的敏感度与特异度。最后绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线来判断卷积神经网络 UNet 模型的准确性。本研究采用随机梯度下降的优化函数来对网络参数进行优化,并使用交叉熵损失函数来衡量网络的分割误差大小,特征提取网络采用 ResNet50 网络,其有助于算法高效地提取待分割区域的特征,加速网络的训练过程。

1.3 统计学方法 所有统计分析及图表绘制均使用 Python 语言以及 MedCalc 软件进行。将 DME 患者 OCT 图像中的 IRC 区域进行识别并准确分割出来,本质上是对像素的识别与分割,因此我们将待测试图像中的每个像素点划分为 IRC 点和非 IRC 点。并使用训练过程中产生的损失函数变化和验证集中的精确度变化评估其分割速度与精确度。同时为了定量评价模型的分割效果,我们采用了以下的量化统计指标:真正例(true positive,TP)表示模型实际分割正确的 IRC 点,假正例(false positive,FP)表示实际为背景点却被模型误识别为 IRC 的点,真反例(true negative,TN)表示模型实际分割正确的背景点,假反例(false negative,FN)表示实际为 IRC 却被模型误识别为背景的点,以及基于这些数据之上的敏感度和特异度。

敏感度的计算如公式(1)所示:

敏感度 = $\frac{TP}{TP + FN}$ (1)

特异度的计算如公式(2)所示:

特异度 = $\frac{TN}{TN + FP}$ (2)

之后绘制 ROC 曲线。ROC 的曲线下面积(area under curve,AUC)可以用于反映模型诊断效能大小,当 AUC = 0.5 时视为完全没有诊断价值,在 0.7 ~ 0.9 时具有中等诊断价值,0.9 以上时具有较高诊断价值。

2 结果

2.1 原始图像与输出结果示例 本研究中的所有测试样本均转换为单张尺寸大小为 948 × 480,位深度为 24 的图像,然后进行了 IRC 的识别和分割测量,平均单张处理时间在 75 ms 左右。对测试样本识别的示例图片见图 2。

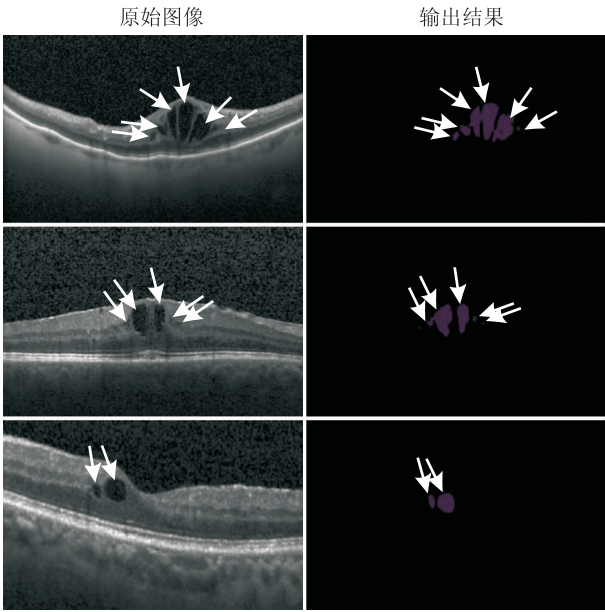


图2 输入的原始图像及输出结果示例图 原始图像中白色箭头指示 IRC 区域;输出结果中白色箭头指示 UNet 模型自动识别后对应的区域

2.2 损失函数变化和精确度变化 利用卷积神经网络 UNet 对验证集进行自动识别分割时,基于病变区域像素面积计算并绘制了损失函数变化图和精确度变化图。训练集中的损失函数变化趋势和验证集中的精确度变化趋势见图 3。在模型训练过程的前 500 次的迭代中损失数值下降速度非常快,到达 1000 次迭代后损失函数变化曲线趋于平缓,表明已逐渐收敛。当验证集中的迭代次数到达 1000 次后,验证集的精确度即可以达到 0.9 左右,并且随着迭代次数的不断增加,精确度逐渐趋于稳定。

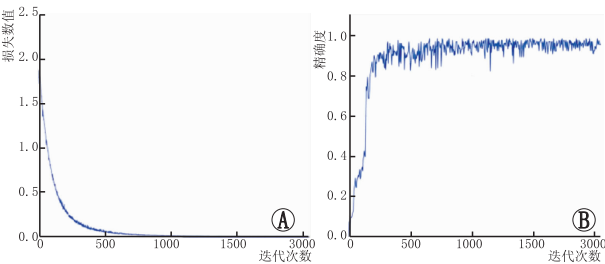


图3 训练集的损失函数变化图以及验证集的精确度变化图 A: 训练集中损失数值随迭代次数变化的示意图;B:验证集中精确度随迭代次数变化的示意图

2.3 对病变区域识别能力的 ROC 分析 在卷积神经网络 UNet 模型训练完成后,根据其验证集分割的正确与否而绘制的 ROC 曲线见图 4,其中 AUC 达到了 0.902(95% CI 为 0.884 ~ 0.917, $P < 0.01$)。

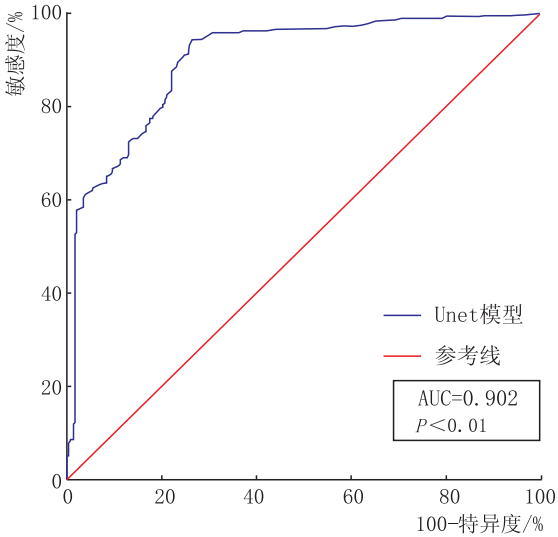


图4 UNet 模型的 ROC 曲线

3 讨论

OCT 成像是目前临床上用来诊断视网膜疾病的重要工具,快速准确地识别 OCT 中的特征信息可以为选择治疗方案提供更好的依据。这促使了视网膜 OCT 图像自动分割技术的研究和发展^[13]。本研究基于卷积神经网络 UNet 的结构思想,对 DME 患者的 OCT 图像进行一系列的卷积、池化等操作来训练模型。最终构建了对 DME 病变的自动识别和分割模型,并结合了来自我院的样本进行验证。结果证实应用卷积神经网络 UNet 能够准确快速地识别并分割出 DME 病变区域,具有较高的医疗辅助价值。

在目前已发表的相关文献中,提出了很多关于黄斑水肿图像的自动分割方法,但以往的方法多局限于图论,当出现较为严重或复杂的病理情况时,则很可能出现错误分割^[14]。同时由于各方法间使用的数据集以及研究目的不尽相同,这导致目前还难以较为准确地量化判断不同方法间的优劣^[15-16]。本研究通过绘制 ROC 曲线判断自动识别模型的准确性和稳定性,证明了基于卷积神经网络 UNet 模型对 DME 自动识别具有高度的可行性。

本研究中采用的卷积神经网络 UNet 具有特殊的结构,即包含特征金字塔结构^[17]。这样的结构可以充分结合低尺度高分辨率的特征图与高层次高语义的特征图信息,为神经网络算法进行区域的分割提供了更加丰富的关于待分割物体的高层语义信息。与此同时,卷积神经网络 UNet 结构适合对超大的图像进行分割,尤其是对一些医学图像的分割。

由于常见的医学图像往往尺寸较大,较难被计算机处理,在分割的时候一般需要先将其裁剪为小块区域。而卷积神经网络 UNet 结构对于含有交叠区域的切片具有较好的容忍度和适应性,因此它针对大尺寸的医学图像也具有较为良好的分割效果。并且本试验结果也显示,卷积神经网络 UNet 对于单张尺寸大小为 948 × 480,位深度为 24 的图像处理时间在 75 ms 左右,分割速度极快。同时卷积神经网络 UNet 的损失函数变化图显示,在前 500 次迭代中损失数值的下降速度非常快,仅需 1000 次迭代后的损失数值即已逐渐收敛。而在验证集中,当迭代次数到达 1000 次后,验证集的精确度即可稳定在 0.9 左右。最后我们绘制了 ROC 曲线来判断卷积神经网络 UNet 模型的实用价值,其结果显示 AUC 达到了 0.902。这也证实了该模型对于 OCT 图像中 DME 区域具有较强识别能力。综上所述,基于卷积神经网络 UNet 结构可以较为快速准确地自动识别出 DME 病变区域,这有助于眼科临床医生针对病情进一步判断以及调整治疗方案。

基于卷积神经网络 UNet 识别 DME 需要大量图像样本数据用于训练模型,但受限于时间与人力因素,在本研究中未能标记开源数据集的全部样本,而是以随机抽样的方式标记了一部分作为训练样本。另外,单纯增加图像的数量并不一定能够提高卷积神经网络 UNet 模型的性能,例如添加大量健康对照组数据可能并不会对疾病分类的模型提供改进。因此,对于使用卷积神经网络 UNet 模型自动识别视网膜图像和诊断眼科疾病,还需要更为深入地研究以及开展多学科的合作与讨论。

参考文献

[1] 张美霞,杨兰芬,罗成仁,严密,孟丹,沈齐,等. 糖尿病视网膜病变黄斑水肿的临床分析[J]. 中华眼底病杂志,2003,19(2):83-86.
ZHANG M X,YANG L F,LUO C R,YAN M,MENG D,SHEN Q,et al. Clinical analysis of the results of macular edema in diabetic retinopathy[J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*,2003,19(2):83-86.
[2] YANG W Y,LU J M,WENG J P,JIA W P,JI L N,XIAO J Z,et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*,2010,362(12):1090-1101.
[3] FANG L,CUNEFARE D,WANG C,GUYMER R H,LI S,FAR-SIU S. Automatic segmentation of nine retinal layer bounda-

ries in OCT images of non-exudative AMD patients using deep learning and graph search [J]. *Biomed Opt Express*,2017,8(5):2732-2744.
[4] SCHLEGL T,WALDSTEIN S M,BOGUNOVIC H,ENDSTRAßER F,SADEGHIPOUR A,PHILIP A M,et al. Fully Automated detection and quantification of macular fluid in OCT using deep learning[J]. *Ophthalmology*,2018,125(4):549-558.
[5] GARGEYA R,LENG T. Automated identification of diabetic retinopathy using deep learning [J]. *Ophthalmology*,2017,124(7):962-969.
[6] LEE C S,BAUGHMAN D M,LEE A Y. Deep learning is effective for the classification of OCT images of normal versus age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmol Retina*,2017,1(4):322-327.
[7] ASAKA R,MURATA H,IWASE A,ARAIE M. Detecting preperimetric glaucoma with standard automated perimetry using a deep learning classifier [J]. *Ophthalmology*,2016,123(9):1974-1980.
[8] RÖNNEBERGER O,FISCHER P,BROX T. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation[C]. *Miccai*:Springer,2015.
[9] SRINIVASAN P P,KIM L A,METTU P S,COUSINS S W,COMER G M,IZATT J A,et al. Fully automated detection of diabetic macular edema and dry age-related macular degeneration from optical coherence tomography images[J]. *Biomed Opt Express*,2014,5(10):3568-3577.
[10] KERMANY D S,GOLDBAUM M,CAI W,VALENTIM C C S,LIANG H Y,BAXTER S L,et al. Identifying medical diagnoses and treatable diseases by image-based deep learning [J]. *Cell*,2018,172(5):1122-1131.
[11] SHELHAMER E,LONG J,DARRELL T. Fully convolutional networks for semantic segmentation [J]. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*,2017,39(4):640-651.
[12] ZEILER M D,FERGUS R. Visualizing and understanding convolutional networks[C]. *ECCV*:Springer,2014.
[13] WILKINS G R,HOUGHTON O M,OLDENBURG A L. Automated segmentation of intraretinal cystoid fluid in optical coherence tomography[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*,2012,59(4):1109-1114.
[14] GARVIN M K,ABRAMOFF M D,KARDON R,RUSSELL S R,WU X,SONKA M. Intraretinal layer segmentation of macular optical coherence tomography images using optimal 3-D graph search[J]. *IEEE Trans Med Imaging*,2008,27(10):1495-1505.
[15] CHEN X J,NIEMELJER M,ZHANG L,LEE K,ABRAMOFF M D,SONKA M. Three-dimensional segmentation of fluid-associated abnormalities in retinal OCT: probability constrained graph-search-graph-cut [J]. *IEEE Trans Med Imaging*,2012,31(8):1521-1531.
[16] WU J,PHILIP A M,PODKOWINSKI D,GERENDAS B S,LANGS G,SIMADER C,et al. Multivendor spectral-domain optical coherence tomography dataset, observer annotation performance evaluation, and standardized evaluation framework for intraretinal cystoid fluid segmentation[J]. *J Ophthalmol*,2016,2016:3898750.
[17] LIN T Y,DOLLAR P,GIRSHICK R,HE K,HARIHARAN B,BELONGIE S. Feature pyramid networks for object detection[C]. *CVPR*:Springer,2017.

Model of automatic identification of diabetic macular edema via convolutional neural networks UNet

XU Dong¹,LI Hao²,ZHOU Lixiao¹,Lü Liang¹

1. Department of Ophthalmology,the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University,Zhengzhou 450052,Henan Province,China
2. University of Electronic Science and Technology of China,Chengdu 611731,Sichuan Province,China
Corresponding author:ZHOU Lixiao,E-mail:zhoulixiao@126.com

[Abstract] Objective To establish an automatic model of diabetic macular edema (DME) in optical coherence tomography (OCT) images by convolutional neural networks UNet, and determine its value through relevant indicators.

Methods The convolutional neural networks UNet model trained by using the two open sources OCT data sets 2014_BOE_Srinivasan and COT2017 in combination with the OCT images of 60 DME patients from January 2018 to May 2019 was used to validate the model. The model is evaluated by loss curve, validation accuracy curve and receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** For a single image to be segmented, the processing time was only about 75 ms. The loss curve figure showed that when the model was trained to a certain level, the loss function value tended to converge. The validation accuracy figure showed that the validation accuracy of OCT data can reach 0.9 or above, and the accuracy gradually tended to be stable as the number of training iterations increased continuously. In addition, ROC curve was drawn based on test results, and the area under curve (AUC) of ROC reached 0.902, which indicated a high diagnostic capacity. **Conclusion** Convolutional neural networks UNet can accurately and quickly segment the DME area, which may assist the diagnosis or treatment of clinicians.

[Key words] diabetic retinopathy; macular edema; deep learning; convolutional neural networks; optical coherence tomography

关于我刊文后参考文献引用和著录标准的说明

为了正确执行国家标准 GB/T 7714-2015《信息与文献 参考文献著录规则》，自 2016 年 1 月起，我刊文后参考文献的引用和著录执行以下标准。

1 不同文献类型的引用和著录格式

1.1 阅读型参考文献 (reading reference) 著者为撰写或编辑论著而阅读过的信息资源，或供读者进一步阅读的信息资源。著录时需要标注文章的起始页。

- 著录格式示例如下：
- [1] 邵毅,余静,余瑶,高桂平,杨继玲,裴重刚,等. 无缝线骨髓间充质干细胞羊膜移植预防角膜缘干细胞缺乏的实验研究[J]. 眼科新进展,2013,33(11):1011-1015.
SHAO Y, YU J, YU Y, GAO G P, YANG J L, PEI Z G, et al. Novel sutureless bone marrow mesenchymal stem cells with amniotic membrane transplantation for corneal limbus stem cells defect in rabbit model[J]. Rec Adv Ophthalmol, 2013,33(11):1011-1015.

1.2 引文参考文献 (cited reference) 著者为撰写或编辑论著而引用的信息资源。页码只需著录引用信息所在页。

- 著录格式示例如下：
- [1] 杨秀梅,王雨生. MEK/ERK 参与大鼠脉络膜新生血管基质金属蛋白酶-2 和基质金属蛋白酶-9 的表达调控[J]. 眼科新进展,2015,25(6):504.
YANG X M, WANG Y S. Contribution of MEK/ERK path-

way in regulation of MMP-2 and MMP-9 expression in rat choroidal neovascularization [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2015,25(6):504.

2 著者的著录新规则

- 著者的著录时要求其姓全部著录，字母全大写，名缩写为首字母，缩写名后省略缩写点。
- 著录格式示例如下：
- [1] COOKE C A, LUM D J, WHEELDON C E, TEOH H, MCGHEE C N. Surgical approach, histopathology, and pathogenesis in cataract associated with true lens exfoliation[J]. J Cataract Refract Surg, 2007,33(4):735-738.

3 标识符号

论文正文和文献表中的序号均要使用“[]”括起，正文中连续序号和文献表中连续页码间用短横线连接。

需要注意的是，国家新标准新增了 4 个文献类型及其标识：(1)档案，A：分类保存以备查考的文件和材料，如人事档案、科技档案、法律法规、政府文件等。(2)舆图，CM：世界、国家、区域的地图。(3)数据集，DS：一种由数据所组成的集合，又称为资料集、数据集合或资料集合。(4)其他，Z：凡是归不进前面 15 个类型的文献，均可放到“Z”中。

本刊编辑部