

引文格式:姜百慧,项开来,秦秀虹,卢建民,何岁勤,赵慕瑶,等.深度学习在视网膜疾病中的应用[J].眼科新进展,2021,41(7):688-691,695. doi:10.13389/j.cnki.rao.2021.0143

【文献综述】

深度学习在视网膜疾病中的应用[△]

姜百慧 项开来 秦秀虹 卢建民 何岁勤 赵慕瑶 马翔

作者简介:姜百慧(ORCID:0000-0001-9413-3944),女,1993年8月出生,黑龙江人,硕士研究生。研究方向:眼科疾病的基础和临床研究。E-mail:2872643400@qq.com

作者简介:项开来(ORCID:0000-0002-1243-2009),男,1995年4月出生,浙江人,在读博士研究生。研究方向:人工智能与临床研究。E-mail:2273649899@qq.com

注:姜百慧和项开来同为第一作者。
通信作者:马翔(ORCID:0000-0001-6323-6123),男,1965年10月出生,辽宁人,博士,主任医师。研究方向:眼底病临床及基础研究。E-mail:xma9467@vip.sina.com

收稿日期:2020-11-07

修回日期:2021-05-27

本文编辑:付中静,王燕

△基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81770970);国家重点研发计划项目子课题(编号:2017YFA0105301)

作者单位:116001 辽宁省大连市,大连医科大学附属第一医院眼科

【摘要】深度学习作为一门前沿学科正逐渐与眼科疾病诊疗相结合,较传统方法表现出强大的优越性。本文对深度学习在相关视网膜疾病中的应用进行综述,分析并指出该技术的优势及发展前景,为眼底病诊疗的进一步发展提供参考。

【关键词】深度学习;视网膜疾病;综述

【中图分类号】R774.1

视网膜疾病是复杂多样的眼科疾病,其临床诊断常常需要眼科医生结合大量影像学检查进行判断。在临床诊疗过程中,图像质量较低、医师经验相对不足等都会对影像资料造成误判,未能对疾病进行早期诊疗,使疾病恶化,甚至造成失明。因此,如何利用好既有的医学影像技术是视网膜疾病诊断的关键。

深度学习(deep learning, DL)是机器学习的一个新兴分支,源于对人工神经网络的研究,其主要通过模仿生物神经信号转导机制构建神经网络来解释数据,通过大规模的数据训练,完成从特征到任务目标的映射。它的出现有助于临床医生快速识别疾病、减少误诊、改善工作流程。较传统图像分析而言,DL在眼科影像的采集、评分、降噪和分析等方面有更加广阔的前景。目前,DL已经应用于多种眼科影像学检查中,包括眼底照相、光学相干断层扫描(OCT)、光学相干断层扫描血管成像(OCTA)^[1]及眼底荧光素血管造影(FFA)等,有助于眼底疾病的早期诊断及临床分期的明确,并减少临床医师的工作量。本文就相关影像学检查对DL在视网膜疾病中的应用进行综述。

1 DL对图像的分析处理

DL与传统机器学习基于人工特征提取的方法不同,模拟了生物大脑对数据的理解方式,无需人工设计特征表示方式,通过对大规模数据的学习,将数据特征层层抽象为自身任务所需的特征表示方法,完成从特征到任务目标的映射。

DL的概念源于人工神经网络的研究。自1943年McCulloch与Pitts提出神经元的数学模型—MP模型以来,人工神经网络理论基础逐渐发展成熟,然而受研究条件的限制,当时神经网络的发展举步维艰^[2]。近年来随着计算机性能的飞速提升,人工神经网络已逐渐摆脱了硬件上的限制。目前以反向传播算法和随机梯度下降算法为基础的人工神经网络已成为应用最广泛的人工智能方法之一。在图像资料方面,从信号处理领域演化而来的卷积神经网络(convolutional neural networks, CNN)作为DL的一大核心内容被广泛应用在计算机视觉问题的处理中。CNN将图像视为由像素值组成的大型矩阵,同时使用卷积核对每个位置进行卷积操作,得到滤波后的特征图,接着采用池化操作对特征图进行压缩,简化计算复杂度并提取主要特征。大部分CNN的主体由卷积

层和池化层交错有序排列构成,并在网络结构末端连有全连接层以整合特征。CNN由粗略到精细逐步提取图像特征,产生各类语义信息,并据此完成图像处理任务,解决诸如图像分类、语义分割、图像检索、物体检测等问题。在疾病诊疗方面,CNN已被应用到复杂的医学图像分析中,如乳腺癌、肺癌及肝癌等癌症的影像学诊断,其应用逐步扩展,并已应用到眼科疾病的诊断中,如眼前节疾病、青光眼、眼底疾病等。

2 DL在视网膜疾病中的应用

目前眼底影像学资料正在不断增加,但并不意味借助影像学资料所有医师都能够提供及时的诊断和转诊^[3]。即使是眼科各科专科医生,诊断水平和诊断效率也不尽相同,导致许多视网膜疾病未得到及时干预而进展到疾病终末期。DL为医学图像的解释和分类等提供了高效且准确的解决方案,能做到快速识别疾病,进行早诊断、早治疗和及时有效的干预,延缓病情进展。

2.1 视网膜血管疾病

2.1.1 糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变(DR)是全球致盲首要原因之一,糖尿病患者治疗糖尿病时往往忽略了并发症的存在,DR的进展可以

造成严重的视力障碍,针对糖尿病患者的视网膜广泛筛查及早期确诊是及时预防疾病进展的重要手段之一。常见的 DR 诊断方法包括视网膜眼底照相、OCT 和 FFA。Perdomo 等^[4]将 DL 和 OCT 结合,建立了针对 OCT 图像的 OCT-Net 网络,用以区分 DR、糖尿病性黄斑水肿 (DME) 及年龄相关性黄斑变性 (AMD) 三种视网膜病变,在 SERI-CUHK 和 A2A 公共数据集上的测试显示,较传统 CNN 而言,OCT-Net 有更强的诊断能力,能够更准确地对三种视网膜病变进行分类。Gulsha 等^[5]和 Li 等^[6]分别利用 DL 创建了自动检测视网膜眼底照片中的 DR 算法,他们一致发现 DL 算法对 DR 诊断的高特异性、高敏感性,在使用视网膜眼底照片进行早期 DR 筛查中具有重要价值。Shaban 等^[7]应用 CNN 联合 OCT 和眼底图像对 DR 进行筛查和分级,建立具有 18 个卷积层和 3 个全连接层的神经网络模型,以自动区分无 DR、中度 DR (轻度和中度非增生型 DR)、重度 DR (重度非增生型 DR 和增生型 DR),此方法在 DR 的客观诊断和分级方面相当准确,减少了医疗工作中对视网膜专家的需求量,增加了疾病的治疗机会,实现了疾病的早期诊断和病情跟踪,有助于优化药物治疗以最大程度地减缓视力下降。FFA 在发现无灌注区 (NP 区) 的病变、血管渗漏以及一些其他检查方法无法发现的微动脉瘤方面也具有不可替代的作用。

2.1.2 视网膜静脉阻塞 视网膜静脉阻塞 (RVO) 是视网膜血管疾病的第二大常见原因,能引起视网膜出血和黄斑水肿,最终导致视力下降,因此及早做出准确诊断是控制疾病进展的首要任务^[8]。Hsueh 等^[9]发现 RVO 导致的黄斑水肿的延误治疗会影响视网膜功能的恢复,RVO 早期患者及时治疗后其中央区视网膜厚度会明显下降,最佳矫正视力显著改善,Nagasato 等^[10]比较了基于 VGG-16 的 DL 模型、支持向量机 (support vector machine, SVM) 模型和 7 位眼科医生对于 RVO 引起的 NP 区的检测能力,DL 模型的 ROC-AUC、敏感度、特异度和消耗时间均明显优于 SVM 模型 (均为 $P < 0.01$),在 ROC-AUC 和特异性方面均显著优于眼科医生 (均为 $P < 0.01$),DL 与 OCTA 相结合对于 NP 区的检测具有较高的准确度和效率。同时 Nagasato 等^[11]将基于 VGG-16 训练的 DL 模型和 SVM 模型在使用超广角眼底图像检测 BRVO 上进行对比,超广角眼底图像检测 BRVO 的 DL 模型比 SVM 模型具有更高的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值和 ROC-AUC,DL 模型和超广角眼底图像的组合能够以较高的准确度区分健康眼和 BRVO 眼,可用于偏远地区 BRVO 患者的自动诊断。

在视网膜血管疾病中,目前 DL 广泛应用于 DR、RVO 的诊断筛查中,在各个方面都体现了 DL 的高效性、准确性,其诊断能力可以与眼科专科医生相媲美,同时大大减少了医生工作时间。但一些模型还需要结合其他算法与实际临床工作做出进一步优

化,不断完善后的 DL 模型可广泛应用于临床,促进眼科疾病的早诊断、早发现、早治疗,也可以进入一些医疗资源匮乏的偏远地区,弥补专科医师数量和医师经验的不足。

2.2 黄斑病变

2.2.1 AMD AMD 包括干性年龄相关性黄斑变性 (d-AMD) 和湿性年龄相关性黄斑变性 (w-AMD), d-AMD 以后极部视网膜外层、视网膜色素上皮 (RPE) 层、玻璃膜及脉络膜毛细血管缓慢进行性变性萎缩为特征,进展缓慢,目前无有效干预方法。而 w-AMD 是由于玻璃膜的变性损害诱发脉络膜新生血管形成,新生血管长入 RPE 或神经视网膜下,引发渗出性或出血性视网膜脱离^[12],其特点是视网膜毛细血管内液体渗漏,并在视网膜内积聚,目前有效且最常用的治疗方法为玻璃体内注射抗血管内皮生长因子。早期发现、定期监测、定期治疗是控制疾病进展的关键因素,针对疾病的早期诊断,亟需一种迅速有效的识别方法来进行筛查和确诊。2017 年 Fang 等^[13]提出了 CNN 结合图形搜索方法应用于 d-AMD 视网膜各层的分割上,结果显示 CNN 结合图形搜索的方法能够有效分割视网膜各层结构。2020 年 Vaghefi 等^[14]利用 OCT、OCTA 和彩色眼底照片的图像分析,使用多种模式输入的 DL 方法来诊断中度 d-AMD,发现 OCT 单独输入训练的 CNN 的诊断准确率为 94%,OCTA 单独输入训练的 CNN 的诊断准确率为 91%。当多种模式结合使用时,诊断准确率提高到 96%。多模式输入为网络提供了更多特征,能强化网络学习,可以获得更高的诊断准确率。同年 Alsaih 等^[15]利用图像分割的四种 DL 模型 (FCNN、U-Net、SegNet 和 Deeplabv3+) 对视网膜内液 (IRF)、视网膜下液 (SRF) 和视网膜色素上皮脱离 (PED) 三种 w-AMD 视网膜液体进行分割,结果显示,DL 模型能以高 Dice 系数分割 SRF、IRF 和 PED 三类视网膜积液,进行参数微调后模型的表现较从头开始训练的网络更精准、更快速。

2.2.2 中心性浆液性脉络膜视网膜病变 中心性浆液性脉络膜视网膜病变 (CSC) 是以 RPE 功能障碍、脉络膜高通透性和增厚引起的浆液性 SRF 积聚,从而导致的以视网膜神经上皮脱离为特征的脉络膜视网膜病变^[16],虽然急性 CSC 通常具有自限性,很少遗留视觉后遗症,但复发性的 CSC 和慢性 CSC 患者有可能会发展成 RPE 萎缩,导致永久性的视力损伤^[17]。

Narendra 等^[18]使用 U-Net CNN 对 CSC 的 OCT 进行自动检测和 SRF 分割。预处理后的数据输入 CNN 成功训练后,使用新数据集对模型进行验证,显示其 Dice 系数为 91.0%,准确率为 93.0%,召回率为 89.0%,取得较好的效果。将 DL 与传统的特征提取技术相结合,可以获得更好的分割效果,这可能会成为今后研究的一个主要方向。

2.2.3 黄斑毛细血管扩张症 2 型 黄斑毛细血管

扩张症 2 型 (macular telangiectasia type 2, Mactel 2) 是一种与穆勒细胞功能障碍和黄斑毛细血管网改变相关的神经退行性疾病^[19], 双侧发病、进展缓慢, 临床上较少见。该病首次于 1968 年由 Gass 作为一个独立的临床疾病进行描述, 可以通过眼底镜和 OCT 描绘出 Mactel 2 的形态学变化^[20]。FFA 以及 OCTA 作为辅助检查是能显示脉络膜和视网膜血管和血流图像的新方法, 有助于监测黄斑变性患者病变的进行性改变及预后^[21]。Montesano 等^[22]提出利用 SD-OCT 得出的视网膜断层结构通过 DL 方法构建微视野中测量的视网膜敏感度, 印证了视网膜结构和功能的相关性^[22]。2019 年 Kihara 等^[23]创建一个基于 Mactel 2 视网膜结构的机器学习模型提供高分辨率图像预估视网膜敏感性, 基于 VGGNet-16 创建的高分辨率 En-face 图像与微视野检查相比具有极高的分辨率, 并可以分别精确地勾勒出功能健康和受损的视网膜区域, 明确其有助于监测视网膜结构性和功能性疾病的进展, 并有可能成为临床试验中的客观性衡量标准。

目前研究发现 Mactel 2 的生物标志物是光感受器椭圆体带 (EZ) 结构缺失, Loo 等^[24]用全自动、基于 DL 的分割算法测量了 OCT 图像的 EZ 缺损区, 计算了 24 个月内 EZ 缺损面积的变化情况, 使用 EZ 缺陷区的长度变化来检测睫状神经营养因子 (CNTF) 植入物治疗对疾病进展的影响, 结果发现全自动分割算法测量与专家进行的半自动测量并无显著区别, 两者在 EZ 缺陷区域分割上同样精确, 并能可靠地重现出临床试验的主要测量结果。不仅得出 CNTF 植入物确实减缓了 Mactel 2 患者 EZ 缺损进展的结论, 也同时验证了全自动分割算法在临床试验上的高效性能。

2.2.4 黄斑视网膜前膜 黄斑视网膜前膜 (ERM) 为视网膜内界膜上方的一种纤维胶质组织, 其出现可导致视力模糊和视物变形, 并经常导致黄斑水肿, 随着年龄的增长而增加, 女性患病率高于男性。ERM 可以是特发性的, 也可以继发于视网膜血管疾病、眼部炎症性疾病和视网膜撕裂或脱离。Lo 等^[25]利用 DL 网络模型识别 OCT 中的 ERM, 采用了 3618 张视网膜中心凹横断面图像, 建立了基于 ResNet-101 框架的 DL 算法进行训练, 并将四位非眼底病专科眼科医生在测试数据集上的诊断结果与 DL 模型产生的结果进行比较, DL 模型在测试集上的表现较好, DL 模型能够准确识别出 OCT 图像中的 ERM, 可提高效率和准确性。

2.3 视网膜脱离 视网膜脱离 (RD) 是指神经上皮与色素上皮相分离, 根据发生的原因不同分为孔源性 RD 和非孔源性 RD, 孔源性 RD 易导致失明, 其早期诊断和及时的视网膜复位可以提高视网膜复位成功率及视觉质量。

RD 初发时通常无明显症状, 初期表现常为闪光

感和飞蚊症增加, 常常被人们忽略, 就诊时往往视力已经急剧下降, 可能错过最佳治疗时机, 发生不可逆的视力丧失。因此, 一种高效准确的 RD 筛查方法极其重要。Ohsugi 等^[26]将 DL 应用于超广角眼底图像的 RD 检测中, 训练出的 DL 模型敏感性为 97.6%, 特异性为 96.5%, ROC-AUC 为 0.988, 超广角眼底图像结合 DL 算法可以高效准确地识别 RD, 从而便于在普通人群中开展 RD 筛查, 并可以提高那些没有眼科诊所的偏远地区医疗保健情况。Li 等^[27]开发了基于超广角眼底图像的级联式 DL 系统, 用于自动检测和识别 RD。一部分 DL 模型用于识别 RD, 表现出稳健的性能 (ROC-AUC 为 0.989, 敏感性为 96.1%, 特异性为 99.6%), 另外一部分用于区分非黄斑性 RD 和黄斑性 RD 的 DL 模型, 同样表现理想 (ROC-AUC 为 0.975, 敏感性为 93.8%, 特异性为 90.9%), 表明该系统可与经验丰富的眼科医生相媲美。此外, 该系统可以指导患者在手术前采取适当的体位姿势, 以减缓 RD 的进展, 降低 RD 修复的紧迫性。

2.4 遗传性视网膜变性 遗传性视网膜变性 (IRD) 是由视网膜功能相关的重要基因突变引起的疾病, 可导致进行性视网膜变性^[28], 渐进性视力损害直至失明。IRD 的常规随访和基因治疗期间监测光感受器的完整性是非常重要的。Camino 等^[28]建立了由 CNN 对 OCT-B 扫描进行滑动窗口二分类的分割方法, 在俄勒冈卫生科学大学凯西眼科研究所眼科遗传学门诊选择 42 例 IRD 患者, 其中 20 例为全脉络膜血管萎缩, 22 例为视网膜色素变性, 使用 SD-OCT 进行黄斑扫描, 最终能将 OCT 图像中准确分割出两个不同 IRD 中的感光细胞区域, 准确率高达 90%。

近年来, 大量队列研究为确定 IRD 的临床表现提供了大量证据, 如根据眼底镜直视眼底改变和眼底图像的形态学变化, 确定了特定基因引起的黄斑营养不良的形态学特征^[29]。但在没有 IRD 专科医生的普通眼科诊所, 要对 IRD 作出诊断一直是一项挑战。由于 IRD 资料有限, 临床上无法获得其详细的表型评估。Fujinami-Yokokawa 等^[30]利用数据驱动的 DL 方法结合 SD-OCT 图像来预测是否发生了 ABCA4 和 RP1L1 基因异常造成的黄斑营养不良性 IRD, 并同时 ABCA4 和 RP1L1 基因异常与 EYS 基因异常引起的视网膜色素变性和正常人进行比较, 模型平均训练和测试准确度分别为 98.5%、90.9%, ABCA4、RP1L1、EYS 和 Normal 的测试集平均准确度分别为 100.0%、78.0%、89.8% 和 93.4%, 其中 RP1L1 和 EYS 基因可能发生过拟合。预计未来 DL 将会被集成到普通筛查中, 以对基因诊断做出支持。

3 展望

基于 DL 结合眼底影像学图像在将来可能会显

著改变视网膜疾病的诊断方式和管理方式,可能会在眼底疾病的诊断和预测患者的个体化预后方面发挥重要作用。对于那些未接受过视网膜图像识别培训的初级眼科医生来说帮助很大,它还将帮助经验丰富的眼科专家更快、更准确地作出决定。用于DR、AMD等眼底病治疗的精确风险分层将成为可能。在不久的将来,DL技术可能会进一步应用在其他眼部疾病的诊断中,包括眼前节的疾病等,不断扩大疾病种类,为了加快这一进程,需要更仔细、更全面设计和规划。

参考文献

[1] 许迅,俞素勤. 关注相干光层析眼底血管成像术对眼科临床实践的影响[J]. 中华眼科杂志, 2018, 54(4): 241-243.
XU X, YU S Q. How OCT angiography will change our daily practice? [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2018, 54(4): 241-243.

[2] MCCULLOCH W S, PITTS W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity [J]. *Bull Math Biol*, 1990, 52(1/2): 99-115.

[3] DE FAUW J, LEDSAM J R, ROMERA-PAREDES B, NIKOLOV S, TOMASEV N, BLACKWELL S, et al. Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease [J]. *Nature Med*, 2018, 24(9): 1342-1350.

[4] PERDOMO O, RIOS H, RODRIGUEZ F J, OTALORA S, MERIAUDEAU F, MULLER H, et al. Classification of diabetes-related retinal diseases using a deep learning approach in optical coherence tomography [J]. *Comput Meth Prog Bio*, 2019, 178: 181-189.

[5] GULSHA V, PENG L, CORAM M, STUMPE M C, WU D, NARAYANASWAMY A, 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.

[6] LI F, LIU Z, CHEN H, JIANG M, ZHANG X, WU Z. Automatic detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs based on deep learning algorithm [J]. *Translat Vision Sci Technol*, 2019, 8(6): 4.

[7] SHABAN M, OGUR Z, MAHMOUD A, SWITALA A, SHALABY A, ABU KHALIFEH H, et al. A convolutional neural network for the screening and staging of diabetic retinopathy [J]. *PLoS One*, 2020, 15(6): e0233514.

[8] 陈露璐, 陈有信. 光相干断层扫描血管成像在视网膜静脉阻塞中的应用研究进展 [J]. 中华眼底病杂志, 2019, 35(4): 399-402.
CHEN L L, CHEN Y X. Research progress of optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2019, 35(4): 399-402.

[9] HSUEH J, WAI K M, CONTI F F, CONTI T F, SINGH R P. Impact of time to anti-vascular endothelial growth factor intervention on visual outcomes for patients diagnosed with retinal vein occlusion [J]. *OSLI Retin*, 2018, 49(11): 832-837.

[10] NAGASATO D, TABUCHI H, MASUMOTO H, ENNO H, ISHITOBI N, KAMEOKA M, et al. Automated detection of a non-perfusion area caused by retinal vein occlusion in optical coherence tomography angiography images using deep learning [J]. *PLoS One*, 2019, 14(11): e0223965.

[11] NAGASATO D, TABUCHI H, OHSUGI H, MASUMOTO H, ENNO H, ISHITOBI N, 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.

[12] 赵堪兴, 杨培增. 眼科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 221-222.
ZHAO K X, YANG P Z. *Ophthalmology* [M]. 8th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 221-222.

[13] FANG L, CUNEFAREE D, WANG C, GUYMERR R H, LI S, FARSIU S. Automatic segmentation of nine retinal layer boundaries in OCT images of non-exudative AMD patients using deep learning and graph search [J]. *Biomed Optics Express*, 2017, 8(5): 2732-2744.

[14] VAGHEFI E, HILL S, KERSTEN H M, SQUIRRELL D. Multi-

modal retinal image analysis via deep learning for the diagnosis of intermediate dry age-related macular degeneration: a feasibility study [J]. *J Ophthalmol*, 2020, 2020: 7493419.

[15] ALSAIH K, YUSOFF M Z, TANG T B, FAYE I, MERIAUDEAU F. Deep learning architectures analysis for age-related macular degeneration segmentation on optical coherence tomography scans [J]. *Comput Method Program Biomed*, 2020, 195: 105566.

[16] KAYE R, CHANDRA S, SHETH J, BOON C J F, SIVAPRASAD S, LOTERY A. Central serous chorioretinopathy: an update on risk factors, pathophysiology and imaging modalities [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2020, 79: 100865.

[17] YU J, YE X, LI L, CHANGG Q, JIANG C. Relationship between photoreceptor layer changes before half-dose photodynamic therapy and functional and anatomic outcomes in central serous chorioretinopathy [J]. *Eye*, 2021, 35(3): 1002-1010.

[18] NARENDRA RAO T J, GIRISH G N, KOTHARI A R, RAJAN J. Deep learning based sub-retinal fluid segmentation in central serous chorioretinopathy optical coherence tomography scans [J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2019, 2019: 978-981.

[19] PARK Y G, PARK Y H. Quantitative analysis of retinal microvascular changes in macular telangiectasia type 2 using optical coherence tomography angiography [J]. *PLoS One*, 2020, 15(4): e0232255.

[20] COSCAS G, COSCAS F, ZUCCHIATTI I, BANDELLO F, SOUBRANE G, SOULED E. SD-OCT stages of progression of type 2 macular telangiectasia in a patient followed for 3 years [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2013, 23(6): 917-921.

[21] CHIDAMBARA L, GADDE S G, YADAV N K, JAYADEV C, BHANUSHALI D, APPAJI A M, et al. Characteristics and quantification of vascular changes in macular telangiectasia type 2 on optical coherence tomography angiography [J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(11): 1482-1488.

[22] MONTESANO G, GERVASONI A, FERRI P, ALLEGRI D, MIGLIAVACCA L, DE CILLA S, et al. Structure-function relationship in early diabetic retinopathy: a spatial correlation analysis with OCT and microperimetry [J]. *Eye*, 2017, 31(6): 931-939.

[23] KIHARA Y, HEEREN T F C, LEE C S, WU Y, XIAO S, TZARIDIS S, et al. Estimating retinal sensitivity using optical coherence tomography with deep-learning algorithms in macular telangiectasia type 2 [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(2): e188029.

[24] LOO J, CLEMONS T E, CHEW E Y, FRIEDLANDER M, JAFFE G J, FARSIU S. Beyond performance metrics: automatic deep learning retinal OCT analysis reproduces clinical trial outcome [J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(6): 793-801.

[25] LO Y C, LIN K H, BAIR H, SHEU W H, CHANG C S, SHEN Y C, et al. Epiretinal membrane detection at the ophthalmologist level using deep learning of optical coherence tomography [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 8424.

[26] OHSUGI H, TABUCHI H, ENNO H, ISHITOBI N. Accuracy of deep learning, a machine-learning technology, using ultrawide-field fundus ophthalmoscopy for detecting rhegmatogenous retinal detachment [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9425.

[27] LI Z, GUO C, NIE D, LIN D, ZHU Y, CHEN C, et al. Deep learning for detecting retinal detachment and discerning macular status using ultra-widefield fundus images [J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 15.

[28] CAMINO A, WANG Z, WANG J, PENNESI M E, YANG P, HUANG D, et al. Deep learning for the segmentation of preserved photoreceptors on en face optical coherence tomography in two inherited retinal diseases [J]. *Biomed Opt Express*, 2018, 9(7): 3092-3105.

[29] FUJINAMI K, KAMEYA S, KIKUCHI S, UENO S, KONDO M, HAYASHI T, et al. Novel RP1L1 variants and genotype-photoreceptor microstructural phenotype associations in cohort of Japanese patients with occult macular dystrophy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(11): 4837-4846.

[30] FUJINAMI-YOKOKAWA Y, PONTIKOS N, YANG L, TSUNODA K, YOSHITAKE K, IWATA T, et al. Prediction of causative genes in inherited retinal disorders from spectral-domain optical coherence tomography utilizing deep learning techniques [J]. *J Ophthalmol*, 2019, 2019: 1691064.

- py trials; safety and efficacy [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, 5(9): a017285.
- [15] 梁小芳, 睢瑞芳, 董方田. 全色盲遗传学研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(8): 764-767.
LIANG X F, SUI R F, DONG F T. Advances in genetics of total color blindness [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33(8): 764-767.
- [16] PONTIKOS N, ARNO G, JURKUTE N, SCHIFF E, BA-AB-BAD R, MAIKA S, *et al.* Genetic basis of inherited retinal disease in a molecularly characterized cohort of more than 3000 families from the United Kingdom [J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(10): 1384-1394.
- [17] BIRTEL J, HOLZ F G, HERRMANN P. Gene therapy approaches to a rare retinal disease: Choroideremia [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2020, 117(3): 30.
- [18] TANNA P, STRAUSS R W, FUJINAMI K, MICHAELIDES M. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options [J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(1): 25-30.
- [19] LENIS T L, HU J, NG S Y, JIANG Z, SARFARE S, LLOYD M, *et al.* Expression of ABCA4 in the retinal pigment epithelium and its implications for stargardt macular degeneration [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(47): e11120-e11127.
- [20] PARKER M A, CHOI D, ERKER L R, PENNESI M E, YANG P, CHEGARNOV E N, *et al.* Test-retest variability of functional and structural parameters in patients with Stargardt disease participating in the SAR422459 gene therapy trial [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2016, 5(5): 10.
- [21] VERBAKEL S K, VAN HUET R A C, BOON C J F, HOL-LANDER A I D, COLLIN R W J, KLAVER C C W, *et al.* Non-syndromic retinitis pigmentosa [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 66: 157-186.
- [22] JIANG P F, PENG J, OU C, YAO Z, TIAN Y. Experimental research progress of retinitis pigmentosa [J]. *Int Eye Sci*, 2020, 20(6): 970-973.
- [23] RAO K N, LI L, ZHANG W, BRUSH R S, RAJALA R V, KHANNA H. Loss of human disease protein retinitis pigmentosa GTPase regulator (RPGR) differentially affects rod or cone-enriched retina [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(7): 1345-1356.
- [24] LAVAIL M M, YASUMURA D, MATTHES M T, MATTHES M, YANG H, HAUSWIRTH W W, *et al.* Gene therapy for MERTK-associated retinal degenerations [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 854: 487-493.
- [25] KUTLUER M, HUANG L, MARIGO V. Targeting molecular pathways for the treatment of inherited retinal degeneration [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(10): 1784-1791.
- [26] MATHUR P, YANG J. Usher syndrome: Hearing loss, retinal degeneration and associated abnormalities [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(3): 406-420.
- [27] WILLIAMS D S, LOPES V S. The many different cellular functions of MYO7A in the retina [J]. *Biochem Soc Trans*, 2011, 39(5): 1207-1210.
- [28] MOLDAY R S, KELLNER U, WEBER B H. X-linked juvenile retinoschisis: clinical diagnosis, genetic analysis, and molecular mechanisms [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2012, 31(3): 195-212.
- [29] VIJAYASARATHY C, SUI R, ZENG Y, ZENG Y, YANG G X, XU F, *et al.* Molecular mechanisms leading to null-protein product from retinoschisin (RS1) signal-sequence mutants in X-linked retinoschisis (XLRs) disease [J]. *Hum Mutat*, 2010, 31(11): 1251-1260.
- [30] MA Y, ZHANG L, HUANG X. Genome modification by CRISPR/Cas9 [J]. *FEBS*, 2014, 281(23): 5186-5193.
- [31] ZHANG J H, ADIKARAM P, PANDEY M, GENIS A, SIMONDS W F. Optimization of genome editing through CRISPR-Cas9 engineering [J]. *Bioengineered*, 2016, 7(3): 166-174.
- [32] GARANTO A, CHUNG D C, DULJKERS L, CORRAL-SERRANO J C, MESSCHAERT M, XIAO R, *et al.* *In vitro* and *in vivo* rescue of aberrant splicing in CEP290-associated LCA by antisense oligonucleotide delivery [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(12): 2552-2563.
- [33] DONALDSON T N, JENNINGS K T, CHEREP L A, MCNEELLA A M, DEPREUS F F, JODELKA F M, *et al.* Antisense oligonucleotide therapy rescues disruptions in organization of exploratory movements associated with Usher syndrome type 1C in mice [J]. *Behav Brain Res*, 2018, 338: 76-87.
- [34] TRAPANI I, AURICCHIO A. Seeing the light after 25 years of retinal gene therapy [J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24(8): 669-681.
- [35] BERTSCH M, FLOYD M, KEHOE T, PFEIFER W, DRACK A V. The clinical evaluation of infantile nystagmus: what to do first and why? [J]. *Ophthalmic Genet*, 2017, 38(1): 22-33.

Research progress of targeted therapy for retinal diseases

PAN Yicong, LI Chuqi, SHAO Yi

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Corresponding author: SHAO Yi, E-mail: freebee99@163.com

[Abstract] As a non-traditional but very novel and accurate method, genetic method represents a new and reliable hope in the diagnosis and treatment of most hereditary retinal diseases, especially for Leber's congenital amaurosis and Stargardt disease. In recent years, with the update and improvement of clinical application technology and diagnosis level, the use of genetic means in the diagnosis and treatment of hereditary retinal diseases has achieved great results. The purpose of this paper is to summarize the role and latest research progress of sequencing and gene therapy in hereditary retinal diseases, and to review the three main targeting techniques used at present.

[Key words] inherited retinal diseases; adeno-associated virus; retinal degeneration; subretinal gene therapy; Leber's congenital amaurosis

(上接第 691 页)

Progress in the application of deep learning in retinal diseases

JIANG Baihui¹, XIANG Kailai², QIN Xiuhong¹, LU Jianmin¹, HE Suiqin¹, ZHAO Muyao¹, MA Xiang¹

1. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116001, Liaoning Province, China

2. Department of Artificial Intelligence, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116001, Liaoning Province, China

Corresponding author: MA Xiang, E-mail: xma9467@vip.sina.com

[Abstract] Deep learning, as a frontier subject, is gradually being combined with the diagnosis and treatment of ophthalmological diseases, showing strong advantages over traditional methods. The published deep learning articles related to retinal diseases will be reviewed in this article, and we will analyze and point out the advantages and development prospects of this technology for providing references for further development of diagnosis and treatment of fundus diseases.

[Key words] deep learning; retinal diseases; review