

上海交通大学医学院



学者介绍

Author introduction

**许 迅** 硕士

教授、主任医师、博士生导师

ORCID ID: 0000-0002-4246-4343

XU Xun

Master

Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor

ORCID ID: 0000-0002-4246-4343

许 迅 (1960—), 上海交通大学附属第一人民医院眼科主任。1992 年获香港中文大学眼科学硕士学位。1994 年在美国华盛顿大学医学院做访问学者。现任中华医学会眼科学分会副主任委员暨全国眼底病学组组长。

- 致力于致盲性眼底病的防治及研究, 通过自主研发人工智能系统自动识别并筛查早期糖尿病性视网膜膜病患者, 领衔建立了中国首个、亚太第二个符合国际规范的临床研究评价平台——上海交通大学眼科研究所评价中心, 承接 12 项新药临床研究第三方评价。发表 SCI 收录论文 155 篇, 主持 10 余项国家级课题。以第一完成人获国家科学技术进步奖二等奖 1 项, 省部级一等奖 3 项。

- 该研究依托上海交通大学医学院“双一流”暨高水平地方高校建设“一流学科——临床医学—临床科研支撑体系建设”项目。

XU Xun born in 1960, director of Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. He graduated from Hong Kong Chinese University with the master degree in 1992 and worked as a visiting scholar in Washington University School of Medicine in 1994. He is also the vice chairman of Ophthalmology Branch and the chairman of National Fundus Disease Group, Chinese Medical Association.

- He has committed to the prevention and treatment of blinding fundus diseases through the development of artificial intelligence systems that can automatically identify early diabetic retinopathy. He also leads the establishment of Shanghai Jiao Tong University Eye Institute Reading Center which is the first internationally standardized retinal image evaluation platform in China and the second one in Asia-Pacific regions. The platform has undertaken the third-party evaluation of 12 new drug clinical trials. He has published 155 SCI-indexed papers and presided more than 10 national-level projects. He has won the second prize of “National Science and Technology Progress Award” and so on.

- The research relies on the project of Clinical Research Supporting System, Clinical Medicine, First-Class Discipline of “National Double First-Class” and “Shanghai-Top-Level” high education initiative at Shanghai Jiao Tong University School of Medicine.

论著·临床研究

标准七视野眼底彩色照相中微动脉瘤病灶自动化识别研究

余 奇^{1,2}, 刘梦雪³, 杨 杰³, 刘 堃^{1,2}, 许 迅^{1,2}

1. 上海交通大学附属第一人民医院眼科, 上海 200080; 2. 上海交通大学眼科研究所读片中心, 上海 200080; 3. 上海交通大学图像分析及模式识别研究所, 上海 200240

[摘要] **目的**·评估监督机器学习算法自动化检测标准七视野眼底彩色照相中微动脉瘤病灶的准确性及检测效率。**方法**·采集录入2014—2016年于上海交通大学附属第一人民医院眼科门诊就诊的44例糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)患者的标准七视野眼底彩色照相图像616幅。通过组合应用包括图像预处理、双窗口滤波器、支持向量机等5个关键步骤,对微动脉瘤病灶实现自动化检测,同时与眼科专科医师的手工标记进行比对,评估自动化算法对微动脉瘤病灶识别的准确性及检测效率。**结果**·在DR标准七视野眼底彩色照相图像库中,计算机自动化识别算法的微动脉瘤检测灵敏度为94.15%、特异度为98.05%。其中,在视盘视野、黄斑视野、黄斑颞侧视野、颞上视野、颞下视野、鼻上视野、鼻下视野各图像分集中的算法检测灵敏度分别为93.09%、94.84%、95.16%、94.99%、93.77%、92.40%、93.75%,特异度分别为98.02%、98.06%、97.97%、97.91%、98.07%、98.03%、98.23%,算法在各图像分集中的微动脉瘤病灶检测灵敏度和特异度同总集中的检测灵敏度差异没有统计学意义($P>0.05$)。每幅图像检测耗时(9.2 ± 0.6)s,较手工标记节约用时93.2%。**结论**·基于监督机器学习算法的微动脉瘤病灶自动识别算法能够准确、高效地识别标准七视野眼底彩色照相中及各个视野范围中的微动脉瘤病灶。

[关键词] 糖尿病性视网膜病变;微动脉瘤;模式识别;图像分析;眼底彩色照相

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.06.007 **[中图分类号]** R774.1 **[文献标志码]** A

Automated analysis of microaneurysm lesions in standard seven-field color fundus photography

YU Qi^{1,2}, LIU Meng-xue³, YANG Jie³, LIU Kun^{1,2}, XU Xun^{1,2}

1. Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China; 2. Eye Institute Reading Center, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China; 3. Institute of Image Processing and Pattern Recognition, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

[Abstract] **Objective**·To evaluate the accuracy and efficiency of the automated supervised machine-learning algorithm for microaneurysm lesion detection in seven-field color fundus photography. **Methods**·A total of 616 seven-field color fundus photographs were obtained from 44 patients with diabetic retinopathy (DR) from Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from 2014 to 2016. Using the microaneurysm detection algorithm developed in this study, the automated identification and labeling of microaneurysm lesions in the standard seven-field color photography of DR were performed. The results were compared with manual labeling by ophthalmologists to evaluate the sensitivity and efficiency of the automated algorithm. **Results**·In the standard seven-field fundus color photographic image library, the automated algorithm achieved sensitivity of 94.15% in total and 93.09% in the optic disc field (F1), 94.84% in the macula field (F2), 95.16% in the temporal to macula field (F3), 94.99% in the superior temporal field (F4), 93.77% in the inferior temporal field (F5), 92.40% in the superior nasal field (F6) and 93.75% in the inferior nasal field (F7), and specificity of 98.05% in total and 98.02% in F1, 98.06% in F2, 97.97% in F3, 97.91% in F4, 98.07% in F5, 98.03% in F6 and 98.23% in F7. The cost of time per image was (9.2 ± 0.6) s, 93.2% less time than manual labeling. **Conclusion**·The automated microaneurysm detection algorithm can accurately and efficiently identify microaneurysm lesions in color fundus photography.

[Key words] diabetic retinopathy (DR); microaneurysm; pattern recognition; image analysis; colour fundus photography

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最为常见的微血管并发症之一,是常见的致盲性眼病^[1-2]。在糖尿病病程达到20年后,患者人群中DR的患病率达到34.6%(95%CI 34.5~34.8),其中7.0%

(95%CI 6.9~7.0)为增生型DR^[3-4]。临床数据表明,早期诊断、随访及干预能够使患者因DR造成严重视力损伤的比例下降57%^[5-7]。微动脉瘤是DR的早期血管病理改变,其病灶具有特征性的形态,在眼底彩色照相上表现为

[基金项目] 国家重点研发计划资助项目(2016YFC0904800);国家自然科学基金(81600776);上海市科学技术委员会医学引导类项目(16411962100)(National Key R&D Plan of China, 2016YFC0904800; National Natural Science Foundation of China, 81600776; Guiding Medical Project of Shanghai Science and Technology Committee, 16411962100)。

[作者简介] 余 奇(1987—),女,主治医师,博士;电子信箱:yu.qi@sjtu.edu.cn。

[通信作者] 许 迅,电子信箱:drxuxun@sjtu.edu.cn。

离散的、类圆形暗红色病灶点^[8]。本研究拟应用课题组所开发的计算机图像模式识别算法,实现对DR患者标准七视野眼底彩色照相中微动脉瘤病灶的自动化分析,并进一步评估自动化识别算法检测微动脉瘤病灶的准确性及工作效率。

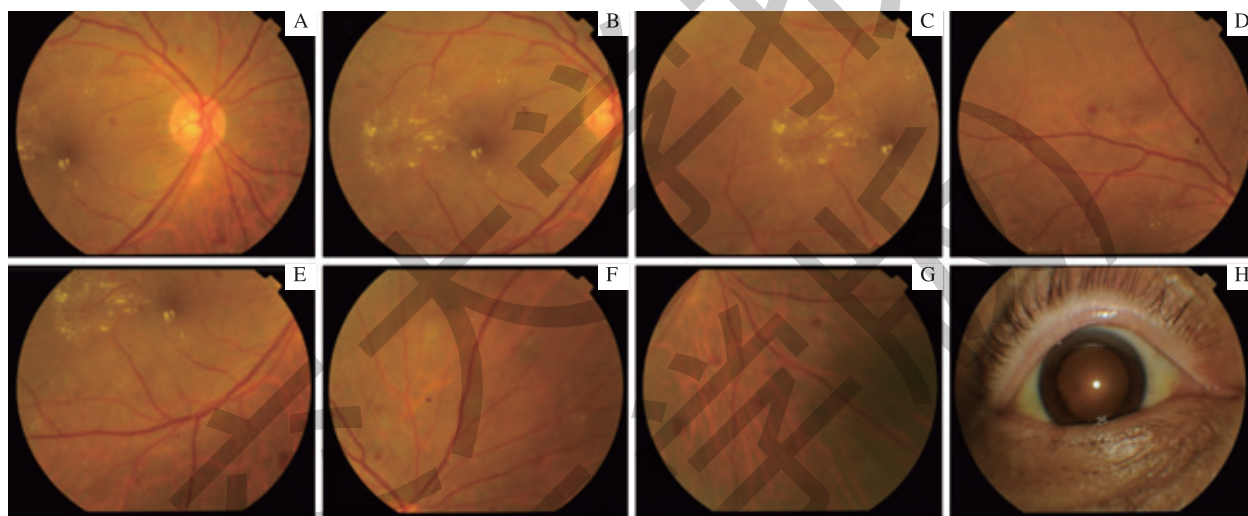
1 对象与方法

1.1 眼底彩色照相的标准化采集

整理录入2014—2016年于上海交通大学附属第一人民医院眼科就诊、明确诊断为DR并进行标准七视野眼底彩色照相的44例患者的眼底影像资料。患者平均年龄为

(61.8±5.4)岁,女性24例。其中轻度非增生型DR患者6例,中度非增生型DR患者16例,重度非增生型DR患者20例,增生型DR患者2例。

受试者眼底彩色照相采用基于糖尿病性视网膜病变早期治疗研究(early treatment diabetic retinopathy study, ETDRS)的标准七视野立体对拍摄方案^[8]。该拍摄方案以视盘视野(optic disc field, F1)、黄斑视野(macula field, F2)、黄斑颞侧视野(temporal to macula field, F3)、颞上视野(superior temporal field, F4)、颞下视野(inferior temporal field, F5)、鼻上视野(superior nasal field, F6)、鼻下视野(inferior nasal field, F7)进行拍摄,较为全面地记录糖尿病所累及视网膜病变范围(图1)^[9-10]。



注: A. F1; B. F2; C. F3; D. F4; E. F5; F. F6; G. F7; H. 外眼照相。

图1 标准七视野眼底彩色照相样片

Fig 1 A sample of seven-field color fundus photography

1.2 微动脉瘤自动化识别算法

本课题组前期通过组合应用监督机器学习算法,实现对微动脉瘤病灶的自动化检测标记。首先,对得到的眼底彩色照相图像进行预处理,以改善图像质量,增强微动脉瘤的特征,便于进行分割;然后根据滑动窗口的局部信息确定该窗口的自适应阈值,对窗口内像素进行二值化和区域生长;最后再利用限制连通性的双窗口滤波器,以排除近似微动脉瘤特征的不连续血管和其他噪点,精确分类出真正的微动脉瘤点^[11-12]。

微动脉瘤算法实现的详细逻辑过程主要包括如下5个步骤。

(1) 预处理。在RGB通道的绿通道图像中,红色病灶同其他组织相比具有最高的对比差异度,故选择绿通道图像作为待处理图像,然后运用中值滤波器进行图像噪声

消除,进一步使用自适应直方图均衡技术对图像的对比度进行增强^[13]。

(2) 通过滑动窗口模型,基于微动脉瘤病灶的灰度值、面积等信息,筛选像素灰度值低于阈值的微动脉瘤候选病灶。其中,每个滑动窗口 W_i 的局部阈值 T_i 应该被自适应地选取为:

$$T_i = \max\left\{\frac{I_i + I_i^b}{2}, I_i + T_0\right\}$$
$$F_j = \begin{cases} 1, & \text{如果 } I_j \leq T_i \\ 0, & \text{其他} \end{cases} \quad (P_j \in W_i;$$

其中, W_i 代表滑动窗口值, T_i 代表滑动窗口 W_i 的局部阈值, I_i 和 P_j 分别代表第 i 或 j 个窗口的中央灰度值和位置坐标, I_i^b 表示背景的灰度值, F_j 表示滑动窗口 W_i 中所有像

素被二值化后的值。因外窗口的尺寸选取通常略大于微动脉瘤面积, 所以可以将其窗口边缘像素灰度值近似为背景灰度值。

(3) 应用限制连通性的双窗口滤波器算法, 对微动脉瘤候选病灶进行进一步筛选 (图 2)。其中内窗口被设定为保证微动脉瘤的最小尺寸, 外窗口被用来限制微动脉瘤的

整体区域范围, 连通性规则需同时满足如下 2 个条件: ①连通性区域应该塞满内窗口。②连通性区域应该被限制在外窗口内。未能填满内窗口的小目标点 (如较小的噪点) 将被移除, 类似血管和出血病灶等较大面积或者延伸连通域的区域也将被排除 (未满足条件②, 触及了外窗口的边缘)。只有同时满足 2 个连通性条件的区域才被成功检测^[14]。

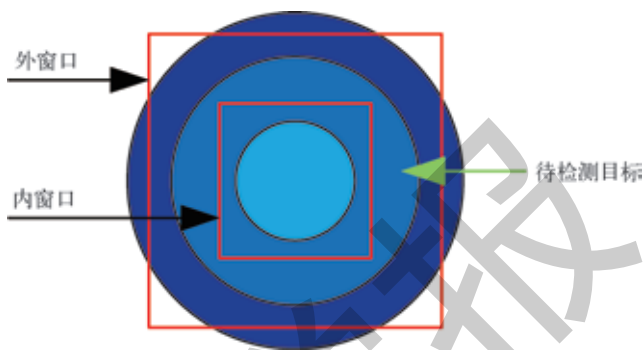


图 2 双环滤波器算法图示

Fig 2 Demonstration of connectedness constraints filter

(4) 采用区域生长算法获得微动脉瘤候选病灶区域, 对候选种子点在区域生长后的滑动窗口内对连通性进行限制。当满足连通性准则时, 决策图会被设置为“1”, 否则被设置为“0”。将决策图中值为“1”的点作为最初的种子点, 然后在种子点处以 8 连接开始生长。

(5) 应用支持向量机算法, 设定包括病灶周径、曲率、区域直径最大径和最小径、绿通道像素值区域标准差异等 28 项特征作为决策向量, 对微动脉瘤候选病灶进行进一步筛选, 以获得最终确定的微动脉瘤病灶^[15] (图 3)。

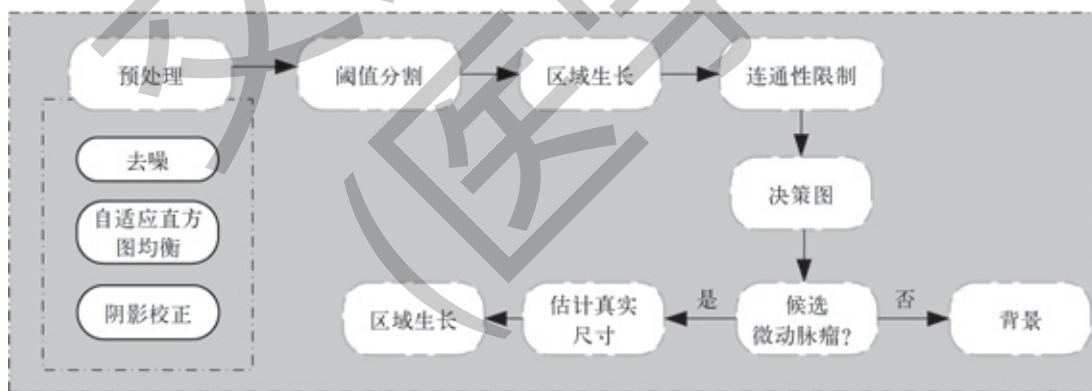


图 3 微动脉瘤自动检测算法的总逻辑流程图

Fig 3 Flowchart of the microaneurysm detection algorithm

1.3 微动脉瘤病灶检测标记

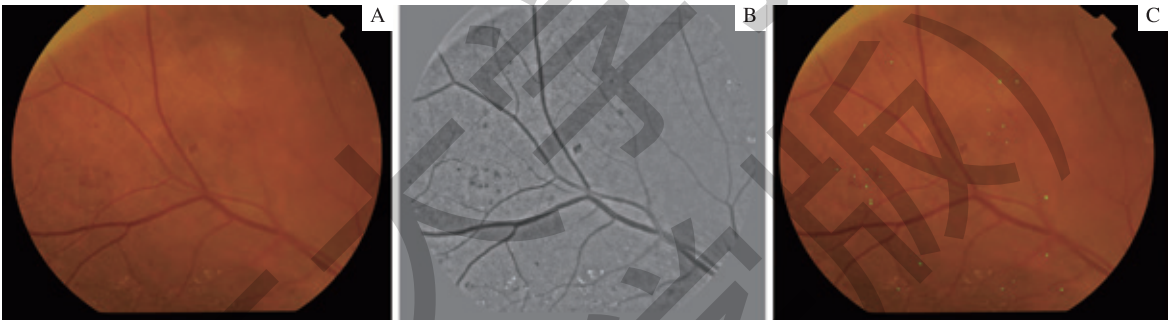
1.3.1 应用监督机器学习算法进行微动脉瘤病灶的自动化检测 应用上述监督机器学习算法, 对采集获得的标准七视野眼底彩色照相进行逐张微动脉瘤病灶检测运算。算法输出微动脉瘤病灶标记图像, 同时自动记录自图像输入至运算完成标记图像输出的时间。

1.3.2 微动脉瘤病灶的专科医师手工标记 由 3 位具有国家执业医师资格、接受眼科学及眼底病专科培训 3 年以上的眼科专科医师同时进行标准七视野眼底彩色照相图像中的微动脉瘤病灶标记。眼底彩色照相中微动脉瘤病灶判断严格遵照 ETDRS Report 10 中所规定的眼底彩色照相中微动脉瘤病灶的判断标准。标准微动脉瘤病灶为

直径小于 150 μm (通常介于 18 ~ 72 μm 之间)、形态类圆、边缘光滑、色红至暗红的病灶。直径小于 150 μm 的类圆形红色病灶, 边界弧形且清晰。当红色病灶直径大于 150 μm 时, 通常不被判断为微动脉瘤病灶, 除非病灶形态圆、边界清晰, 病灶中央可及反光点^[8]。眼科医师同时使用计时器记录每张图像起始标记至标记结束用时。以 3 位医师一致判断的微动脉瘤病灶作为自动化算法评估的金标准。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。计算微动脉瘤自动检测算法在研究图像总集合及各个视野图像分集合中图像块级微动脉瘤病灶检出的灵敏度、特异度、假阴性率、假阳性率。组间率比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。



注: A. 原图; B. 预处理后中间过程图; C. 微动脉瘤病灶标记结果图, 其中绿色标记为微动脉瘤病灶。

图 4 眼底彩色照相中微动脉瘤病灶自动化检测的图像结果
Fig 4 Image example of microaneurysm automated detection

2.2 微动脉瘤病灶自动化检测灵敏度、特异度、假阳性率、假阴性率

同金标准相比较, 微动脉瘤自动化检测算法在眼底彩色照相图像总集中图像块级微动脉瘤病灶检出的灵敏度为 94.15%, 特异度为 98.05%, 假阳性率为 10.23%, 假阴性率为 5.85%。

其中, 在 F1、F2、F3、F4、F5、F6、F7 各图像分集合中的算法检测灵敏度分别为 93.09%、94.84%、95.16%、94.99%、93.77%、92.40%、93.75%, 特异度分别为 98.02%、98.06%、97.97%、97.91%、98.07%、98.03%、98.23%; 算法在各图像分集合中的微动脉瘤病灶检测灵敏度同总集合中的检测灵敏度差异没有统计学意义 (均 $P>0.05$) (表 1)。

2 结果

2.1 微动脉瘤病灶的自动化检测结果

总计录入 DR 患者标准七视野眼底彩色照相图像 88 组, 共 616 幅。根据标准七视野眼底彩色照相的拍摄视野, 将其分为 7 个图像视野分集合。通过应用自动化检测算法, 获得七视野单组微动脉瘤平均计数为 (154.8 ± 17.6) 个, 其中 F1 单幅平均计数为 (16.1 ± 2.2) 个, F2 单幅平均计数为 (36.3 ± 4.2) 个, F3 单幅平均计数为 (37.2 ± 3.8) 个, F4 单幅平均计数为 (20.6 ± 2.2) 个, F5 单幅平均计数为 (21.3 ± 3.8) 个, F6 单幅平均计数为 (10.4 ± 1.3) 个, F7 单幅平均计数为 (14.4 ± 2.0) 个。在不同视野中微动脉瘤计数差异明显, 因为不同视野内视网膜血管的分布、分支及血管分级显著不同, 其与视盘、黄斑等标志性视网膜地界结构的相对位置关系也有所差异 (图 4)。

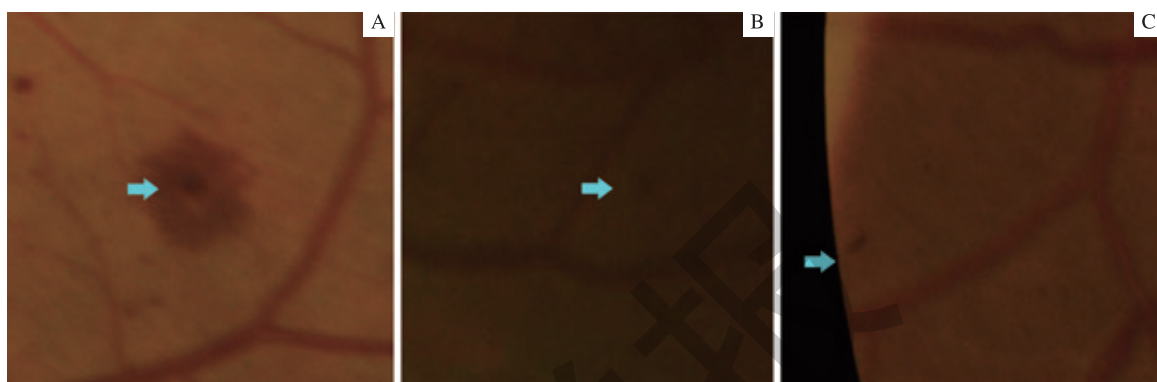
表 1 自动化算法对微动脉瘤病灶总体及分视野检测的灵敏度及特异度
Tab 1 Sensitivity and specificity of the automated algorithm for microaneurysm detection in seven fields and in each field

图集	灵敏度 /%	P 值	特异度 /%	P 值
总集合	94.15		98.05	
分集合				
F1	93.09	0.273	98.02	0.904
F2	94.84	0.537	98.06	0.952
F3	95.16	0.298	97.97	0.770
F4	94.99	0.370	97.91	0.571
F5	93.77	0.639	98.07	0.910
F6	92.40	0.518	98.03	0.936
F7	93.75	0.623	98.23	0.381

通过进一步分析本研究发现, 自动化检测算法对微动脉瘤病灶漏判即出现假阴性的情况主要包括: ①目标微动脉瘤出现在背景光线不均匀且病灶同背景对比度差异较一般情况减小。②目标微动脉瘤病灶同视网膜层间出血渗出等其他病灶有重叠或毗邻的关系。③目标病灶直径大于常

规微动脉瘤病灶, 但根据形态学仍判断为微动脉瘤。

算法对微动脉瘤病灶误判即出现假阳性的情况主要包括: ①小片的视网膜层间出血病灶。②拍摄伪影、图像噪点、镜头灰尘等异常微小成像影 (图 5)。



注: A. 目标微动脉瘤病灶同视网膜层间出血病灶重叠 (箭头所示); B. 目标微动脉瘤出现在同背景对比度差异较小区域 (箭头所示); C. 镜头灰尘伪影 (箭头所示)。

图 5 微动脉瘤自动化检测算法漏判、误判例图

Fig 5 Examples of false positive and false negative of the automated algorithm for microaneurysm detection

2.3 微动脉瘤病灶自动化检测标记效率

本研究对自动化算法及眼科医师检测标记微动脉瘤病灶的每幅图像耗时进行了统计。眼科医师标记微动脉瘤病灶平均每幅图像耗时 (135.2 ± 38.2) s, 自动化算法标记微动脉瘤病灶平均每幅图像耗时 (9.2 ± 0.6) s; 同医师手工标记比较, 计算机自动化检测算法节约了 93.2% 的用时, 并且算法的运算效率可以随着工作站硬件配置的提升而进一步提高。

3 讨论

DR 是工作人群中的主要致盲性眼病之一。对于糖尿病患者进行 DR 的社区防治是早期发现 DR 并进行监控的基础和前提, 可显著降低 DR 的致盲率和社会经济负担。前期研究^[16-17]证明, 眼底多视野彩色照相图像同直接眼底检查具有类似的疾病临床诊断价值, 在 DR 的临床诊断治疗尤其是早期发现和诊断工作中具有重大的临床意义。

微动脉瘤病灶是 DR 的早期标志性微血管病理病变。对微动脉瘤病灶的检测在 DR 的筛查和早期诊断中具有重要价值。在眼底彩色照相中, 微动脉瘤病灶具有较为典型和稳定的形态学特征。

然而, 在糖尿病人群疾病筛查的过程中产生的大量眼底影像资料给眼科专科医师带来了巨大的工作负荷, 计算机辅助图像分析技术有望较好地缓解这一矛盾。由于微动

脉瘤病灶在 DR 早期筛查中具有重要价值, 不同研究团队采用多种算法思路尝试实现微动脉瘤病灶的自动化检测^[18-19]。本课题整合前期算法经验, 提出主要基于双环滤波器及支持向量机 2 个核心步骤的微动脉瘤自动化检测算法。在整合双环滤波器及支持向量机算法后, 算法能够通过参数调整, 在较小的训练样本集合前提下, 实现对微动脉瘤病灶的准确识别。在前期的算法验证研究中, 算法在公开测试图像集合中表现出稳定的性能且优于经典算法。其中, 在国际标准公开数据库——标准 DR 数据库 (Standard Diabetic Retinopathy Database, DIARETDB1) 中, 在控制假阳性率的前提下, 本课题组算法的检测灵敏度参数 (91%) 优于经典算法 (83%、85%、87%)^[12, 20]。

而在 DR 临床研究中, 对微动脉瘤病灶的自动检测和定量分析对于 DR 的演进随访、干预措施的效果评估同样具有重要的意义。不同于 DR 筛查所常用的后极及视盘视野眼底彩色照相, 标准七视野眼底彩色照相因为更为全面地展现了 DR 累及的眼底范围, 是 DR 临床研究常用的成像模式^[21]。

但是标准七视野图像周边视野与后极视野视网膜血管结构等生理地标特征有较大的差异, 算法能否在不同的成像范围中对微动脉瘤病灶实现准确稳定的检测? 本研究进一步研究了算法在标准七视野彩色照相的 7 个视野亚组中的表现。结果表明, 尽管在不同视野中由于与视盘、黄斑等地标性结构的相对位置关系, 视网膜血管的分级分支及

分布等图像特征有明显差异,但自动化算法对于微动脉瘤的检测过程不依赖于视盘、黄斑、视网膜动静脉等标志性地标结构识别,算法在不同视野中的灵敏度、特异度差异没有统计学意义。

算法的每幅图像检测用时为 9.2 s,同专科医师人工阅片相比节约用时 93.2%。而且实际上,自动化算法连续、稳定、一次性地完成了 616 幅眼底彩照的微动脉瘤病灶检测。而 3 位专科医师因为连续图像标记工作负荷过大,均分别使用了 5~7 个工作日完成整体工作任务。因此,自动化识别算法较作为金标准的专科医师手工标记,能够更加高效、稳定地检测 DR 的早期标志性微动脉瘤病灶。

然而在部分情况下,微动脉瘤自动化算法会对目标病灶产生误判的情况,我们对这些情况进行了详细的分析。一方面,通过对支持向量机和决策图相关参数的增加和调整,对应错误类型正确标记样本的增加,以针对性地减少这些错误的发生;另一方面,进一步扩大检测图集规模,全面模拟真实多样的眼底彩色照相临床图像环境,从而进一步提高算法性能^[22]。

在经过充分的研究验证及进一步改良完善后,微动脉瘤计算机自动化检测算法有望在临床研究及临床工作,尤其是糖尿病患者的 DR 筛查工作中,成为眼科医生的高效辅助工具。

参·考·文·献

- [1] Wang SY, Andrews CA, Herman WH, et al. Incidence and risk factors for developing diabetic retinopathy among youths with type 1 or type 2 diabetes throughout the United States[J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(4): 424-430.
- [2] Wang FH, Liang YB, Zhang F, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in rural China: the Handan eye study[J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(3): 461-467.
- [3] Ting DS, Cheung GC, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 44(4): 260-277.
- [4] Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3): 556-564.
- [5] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)[J]. *中华眼科杂志*, 2014, 50(11): 851-865.
- [6] 许迅, 邹海东. 糖尿病视网膜病变的社区筛查和防治[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2008, 8(5): 276-279.
- [7] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病专业委员会. 我国糖尿病视网膜病变筛查的图像采集及阅片指南(2017 年)[J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(12): 890-896.
- [8] Scanlon PH, Aldington SJ, Leal J, et al. Development of a cost-effectiveness model for optimisation of the screening interval in diabetic retinopathy screening[J]. *Health Technol Assess*, 2015, 19(74): 1-116.
- [9] Jones CD, Greenwood RH, Misra A, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy during 17 years of a population-based screening program in England[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3): 592-596.
- [10] Cavallerano AA. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs: an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10[J]. *Ophthalmology*, 1991, 98(5 Suppl): 786-806.
- [11] Mimi W, Zaki DW, Zulkifley MA, et al. Diabetic retinopathy assessment: towards an automated system[J]. *Biomed Signal Proces*, 2015, 24: 72-82.
- [12] Liu M, Yu Q, Yang J, et al. Local Connectedness constraint and contrast normalization based microaneurysm detection[C]//Tan T, Li X, Chen X, et al. *Pattern Recognition: 7th Chinese Conference, CCPR 2016*. Singapore: Springer Nature, 2016: 392-403.
- [13] Antal B, Hajdu A. An ensemble-based system for microaneurysm detection and diabetic retinopathy grading[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2012, 59(6): 1720.
- [14] Fleming AD, Philip S, Goatman KA, et al. Automated microaneurysm detection using local contrast normalization and local vessel detection[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2006, 25(9): 1223-1232.
- [15] El-Naqa I, Yang Y, Wernick MN, et al. A support vector machine approach for detection of microcalcifications[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2002, 21(12): 1552-1563.
- [16] Moss SE, Klein R, Kessler S, et al. Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of diabetic retinopathy[J]. *Ophthalmology*, 1985, 92(1): 62-67.
- [17] Ding J, Zou Y, Liu N, et al. Strategies of digital fundus photography for screening diabetic retinopathy in a diabetic population in urban China[J]. *Ophthalmic Epidemiol*, 2012, 19(6): 414-419.
- [18] Niemeijer M, van Ginneken B, Staal J, et al. Automatic detection of red lesions in digital color fundus photographs[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2005, 24(5): 584-592.
- [19] Akram MU, Khalid S, Khan SA. Identification and classification of microaneurysms for early detection of diabetic retinopathy[J]. *Pattern Recogn*, 2013, 46(1): 107-116.
- [20] Shah SA, Laude A, Faye I, et al. Automated microaneurysm detection in diabetic retinopathy using curvelet transform[J]. *J Biomed Opt*, 2016, 21(10): 101404.
- [21] Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, et al. Stereo nonmydriatic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy[J]. *Ophthalmology*, 2001, 108(3): 572-585.
- [22] Wong TY, Bressler NM. Artificial intelligence with deep learning technology looks into diabetic retinopathy screening[J]. *JAMA*, 2016, 316(22): 2366-2367.

[收稿日期] 2019-03-03

[本文编辑] 崔黎明