

基于深度学习算法在角膜共聚焦显微镜图像中炎症细胞智能识别的研究

吕 健, 陈 琦, 张 凯, 蒋 莉, 唐 芬, 陈 青, 蓝倩倩, 李兰建, 曾思明, 徐 帆

基金项目: 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(编号:S2019084)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院眼科(吕 健,陈 琦,蒋 莉,唐 芬,陈 青,蓝倩倩,李兰建,曾思明,徐 帆);
710071 陕西,西安电子科技大学计算机科学与技术学院(张 凯)

作者简介: 吕 健(1992-),女,在读硕士研究生,研究方向:眼表疾病、白内障的诊治。E-mail:eyelvj@163.com

通讯作者: 徐 帆(1986-),男,医学博士,副主任医师,研究方向:眼表疾病、白内障的诊治。E-mail:oph_fan@163.com



徐 帆,眼科学博士,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,美国佛罗里达大学访问学者。担任广西医学会眼科学分会常委、中国医师协会眼科医师分会青年委员会委员、中国医药教育协会智能医学专业委员会智能眼科学组委员。从事眼科临床及科研工作,擅长眼前段疾病诊治。先后主持国家自然科学基金、广西自然科学基金等项目,在包括 *Ophthalmology*、*Molecular Vision*、*Cornea* 和 *The Journal of Biological Chemistry* 等国际期刊发表论著 20 余篇,任 *Journal of Ophthalmology* 等 11 种国际期刊特邀审稿专家,获专利 6 项,编写眼科专业著作 3 部。

[摘要] **目的** 开发和评估基于深度学习算法的自动识别角膜共聚焦显微镜(*in vivo* confocal microscopy, IVCN)图片中角膜炎细胞的智能辅助诊断系统。**方法** 纳入广西壮族自治区人民医院眼科感染性角膜炎患者 IVCN 图像。采用 ResNet101 卷积神经网络构建智能模型。使用 5 倍交叉验证的方法对模型的效能进行检验,计算模型准确度、特异度和敏感度评估该智能辅助诊断系统的识别真菌菌丝、炎症细胞、活化的树突细胞的效能。**结果** 该研究共纳入 2 105 张图片,经交叉验证,该模型识别真菌菌丝的准确度为 0.974,特异度为 0.976,敏感度为 0.971。识别炎症细胞的准确度为 0.993,特异度为 0.994,敏感度为 0.990。识别活化的树突细胞的准确度为 0.993,特异度为 0.994,敏感度为 0.990。**结论** 该研究自主研发的基于深度学习算法的智能系统可有效地将共聚焦图片中的角膜炎症异常细胞进行自动识别,在识别多种 IVCN 图像的角膜炎细胞中表现出良好的诊断效能。

[关键词] 人工智能; 残差网络; 深度学习; 角膜炎; 共聚焦显微镜
[中图分类号] TP 18 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)02-0119-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.02.03

Study on the intelligent recognition of inflammatory cells in in-vivo confocal microscopy images of corneas based on deep learning algorithm LYU Jian, CHEN Qi, ZHANG Kai, et al. Department of Ophthalmology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To develop and evaluate an intelligent assistant diagnosis system based on deep learning algorithm for automatic recognition of corneal in vivo confocal microscopy (IVCM) images. **Methods** IVCN images of the infectious keratitis patients in the Department of Ophthalmology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region were included. ResNet101 convolution neural network was used to build the intelligent model and the effectiveness of the model was tested using a 5-fold cross-validation method. The accuracy, specificity and sensitivity of the model were calculated and were used to evaluate the ability of the intelligent assistant diagnosis system to identify fungal hyphae, inflammatory cells and activated dendritic cells. **Results** A total of 2 105 images were included. The cross validation showed that the accuracy, specificity and sensitivity of identification of fungal hyphae

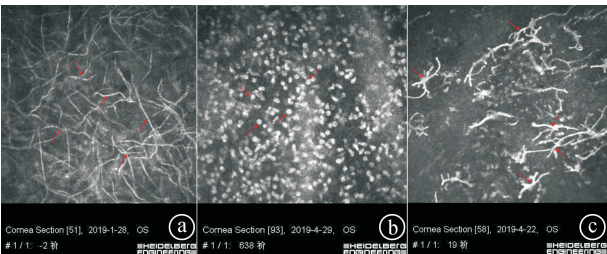
were 0.974, 0.976 and 0.971, respectively, and those of identification of inflammatory cells were 0.993, 0.994 and 0.990, respectively, and those of identification of activated dendritic cells were 0.993, 0.994 and 0.990, respectively. **Conclusion** The intelligent system based on deep learning algorithm developed in this study can effectively automatically recognize the abnormal keratitis cells in the confocal images, and has a good diagnostic performance in identifying the abnormal keratitis cells in a variety of IVCM images.

[Key words] Artificial intelligence; Residual network; Deep learning; Keratitis; In vivo confocal microscopy (IVCM)

感染性角膜炎是由于细菌、真菌、病毒及棘阿米巴等病原体感染导致的角膜炎症反应。严重的感染性角膜炎会继发角膜穿孔、眼内感染甚至不可逆性失明^[1,2],是发展中国家主要致盲眼病之一^[3,4]。快速、准确的诊断是避免眼盲的关键^[5]。活体共聚焦显微镜(in vivo confocal microscopy,IVCM)作为一种实时、非侵入性检查设备,对诊断角膜炎具有辅助作用^[6]。但IVCM结果图片数量多,且各类感染的背景杂乱^[7,8],正确判读检查结果依赖于医生的临床经验和主观判断^[9]。近年来,人工智能推动了现代医学诊断的深刻变革,在辅助临床诊断上表现出优越性^[10~12]。我们将人工智能分析引入角膜炎诊断领域,实现对角膜图像中异常成分的自动实时识别,从而辅助医生进行感染性角膜炎快速诊断。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2018-09~2019-08就诊于广西壮族自治区人民医院眼科行角膜病灶刮片病原学检查,确诊为感染性角膜炎(真菌性角膜炎、细菌性角膜炎或病毒性角膜炎)患者的IVCM(海德堡HRT III/RCM,德国)检查结果图片(见图1)共4 218张。所有图像均为JPEG格式,分辨率为384×384 dpi。图片纳入标准:成像清晰的含有真菌菌丝、炎症细胞、活化的树突细胞图片。本研究遵循《赫尔辛基宣言》的原则,获得了广西壮族自治区人民医院伦理委员会的批准,伦理编号为KS-SY-2020-1。



感染性角膜炎时,IVCM图像背景杂乱,可观察到①真菌菌丝:表现为高折光性的丝状或线状物,有分支,呈竹节样或树枝样;②炎症细胞:主要表现为高反光、圆化、高密度结构;③活化的树突细胞:表现为高反光、伪足样的树枝状结构

图1 感染性角膜炎患者IVCM图片

1.2 图片预处理 将图片包含文字信息部分进行裁

剪,隐藏所有患者IVCM中的个人信息及图片信息,并将所有输入模型的图像放缩到128×128 dpi,进行图像数据增强(增加饱和度、亮度及对比度)处理。

1.3 图片筛选 每幅图像都由3名经验丰富的眼科医生独立筛选、观察和分析,并完成诊断和标记。若诊断意见不一致,则由另一名角膜病专家进行最后的标记。所有的专家诊断前无法获得患者病史资料并独立做出诊断。最后有2 105张IVCM图像被纳入研究。

1.4 图片分组 根据患者角膜病灶刮片病原学检查结果明确诊断角膜炎的类型以及图像包含的角膜炎细胞种类(真菌菌丝、炎症细胞、活化的树突细胞)将图片进行分组:(1)组1:真菌菌丝[单纯真菌菌丝、真菌菌丝混合炎症细胞和(或)活化的树突细胞]与非真菌菌丝(正常角膜共聚焦图片、炎症细胞、活化的树突细胞);(2)组2:炎症细胞[单纯炎症细胞、炎症细胞混合真菌菌丝和(或)活化的树突细胞]与非炎症细胞(正常角膜共聚焦图片、真菌菌丝、活化的树突细胞);(3)组3:活化的树突细胞[单纯的活化的树突细胞、活化的树突细胞混合真菌菌丝和(或)炎症细胞]与非活化的树突细胞(正常角膜共聚焦图片、真菌菌丝、炎症细胞)。

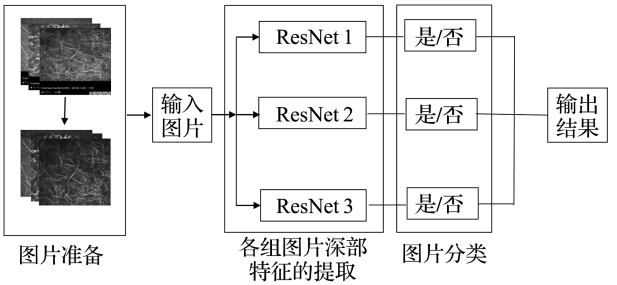
1.5 智能系统开发 本次研究主要使用的是在2015年ImageNet大规模视觉识别竞赛在图像分类和物体识别中表现优异的ResNet对图像进行分类^[13]。ResNet易于优化,能解决增加深度带来的副作用,因此,可以通过增加相当的深度来提高准确度。其内部残差块跳跃连接,能缓解在深度神经网络中增加深度带来的梯度消失问题^[14]。本研究使用的ResNet101包含101个卷积层和2个池化层^[15]。利用深度卷积神经网络学习图片中真菌菌丝、炎症细胞、活化的树突细胞的特征结构,最终构建形成3个识别各类细胞的卷积神经网络模型。每个模型使用5个子集进行交叉验证。

1.6 统计学方法 经过交叉验证,根据诊断准确度(accuracy,ACC)、敏感度(sensitivity,SEN)、特异度(specificity,SPE),检验新型ResNet101框架的效能,

结果计算公式如下所示: $ACC = (TP + TN) / (TP + TN + FP + FN)$; $SEN = TP / (TP + FN)$; $SPE = TN / (TN + FP)$ 。其中 TP 为真阳性样本数, TN 为真阴性样本数, FP 为假阳性样本数, FN 为假阴性样本数。

2 结果

本次研究纳入 5 名角膜正常的志愿者和 45 例经角膜病灶刮片病原学检查明确诊断为感染性角膜炎的患者,其中 15 例诊断为真菌性角膜炎,15 例诊断为细菌性角膜炎,15 例诊断为病毒性角膜炎。最终,445 张正常角膜细胞、690 张真菌菌丝、491 张炎症细胞、479 张活化的树突细胞的共聚焦图片被纳入数据集。利用 ResNet101 的深度学习成功建立了 3 个智能系统(ResNet 1、ResNet 2、ResNet 3)识别 IVCN 图像中的角膜炎细胞。然后将数据集分为 5 份,轮流将其中 80% 作为训练数据,20% 作为测试数据,对构建的模型进行验证,模型验证流程见图 2。验证结果显示 ResNet 1 自动识别真菌菌丝的准确度为 0.974,特异度为 0.976,敏感度为 0.971。ResNet 2 识别炎症细胞的准确度为 0.993,特异度为 0.994,敏感度为 0.990。ResNet 3 识别活化的树突细胞的准确度为 0.993,特异度为 0.994,敏感度为 0.990。各 ResNet 模型识别结果见表 1~3。



ResNet 1 用于对真菌菌丝的识别;ResNet 2 用于对炎症细胞的识别;ResNet 3 用于对活化的树突细胞的识别。

图 2 模型验证流程图

表 1 ResNet 1 识别真菌菌丝的结果

标 准		金标准		合计
		阴性	阳性	
ResNet 1	阴性	206	5	211
	阳性	4	133	137
合计		210	138	348

表 2 ResNet 2 识别炎症细胞的结果

标 准		金标准		合计
		阴性	阳性	
ResNet 2	阴性	173	1	174
	阳性	1	97	98
合计		174	98	272

表 3 ResNet 3 识别活化的树突细胞的结果

标 准		金标准		合计
		阴性	阳性	
ResNet 3	阴性	324	2	326
	阳性	1	95	96
合计		325	97	422

3 讨论

快速诊断感染性角膜炎是一项非常重要且具有挑战性的任务,虽然角膜微生物培养仍是当前诊断感染性角膜炎的金标准,但因其培养耗时较长,阳性率低,对角膜炎的早期治疗仍存在局限性。IVCM 作为一种非侵入性、实时的影像学检查方法,临床中常被用于角膜炎的诊断。但医生对 IVCN 图像的诊断存在主观性,并且阅读大量的图片将会增加临床医生的工作量。在此次实验中,我们利用深度学习方法构建了一个新的自动特征学习智能系统来识别 IVCN 图像中的角膜炎细胞,从而辅助医生诊断。

3.1 本研究使用 ResNet101 深度卷积神经网络算法,该算法较传统算法具有更好的图像分析能力,适用于从复杂图像中进行特征提取和识别。如刘治团队在 2016 年分别提出了一种基于局部二值模式(local binary pattern, LBP)^[16]和支持向量机(support vector machine, SVM)^[17,18]的菌丝图像自动检测方法^[19],在一个约 200 幅图像的小数据集上实现了 0.935 的准确率。2018 年通过改进 LBP,提出了新的纹理描述的自适应鲁棒二值模式(adaptive robust binary pattern, ARBP)^[20],并基于 ARBP 和 SVM 的自动诊断算法框架在约 400 幅图像的数据集上获得了 0.997 的准确率,但该团队的数据集是经过数量较少的翻转处理后只含有真菌菌丝的共聚焦图片。而临床实际中当患者感染真菌性角膜炎时,机体发生一系列免疫反应后共聚焦图片中表现出合并炎症细胞和(或)活化的树突细胞。因而我们使用的图片除含有真菌菌丝外还合并炎症细胞和(或)活化的树突细胞,使设计更符合临床实际。且此次研究使用的是未经过人工特征提取、翻转等处理的角膜炎共聚焦图像大量数据,避免了图片的失配和误分类^[21,22],从而使结果更具有说服力。利用这些图片我们构建了识别真菌性角膜炎、炎症细胞及活化的树突细胞的模型,3 个模型中 ResNet 1 能帮助医生快速地识别真菌菌丝从而诊断真菌性角膜炎,虽然 ResNet 2、ResNet 3 只能识别炎症细胞、活化的树突细胞,对于明确诊断角膜炎缺乏特异性,但在繁多的图片中识别出这两

类异常的细胞,能使医生提高警惕,避免漏诊。

3.2 此次实验目前还有一定的局限性,如当前模型不能作为一种诊断方式,只能作为一种辅助诊断的手段,为及时治疗提供参考。另外,该系统只能判断是否存在真菌感染,不能识别真菌亚型及评估炎症感染的严重程度;智能识别了炎症细胞和活化的树突细胞,但是未能实现异常细胞数量的统计及根据异常细胞所在角膜层的信息进行辅助诊断。在下一步研究中,将加强图像对比度,以及多中心合作增加图像的数量和种类,建立角膜炎共聚焦图片大数据库。同时,利用新收集的数据对模型进行外部验证,不断调整参数、优化模型算法参数,从而提高模型的准确性,拓宽系统的适用性。

综上所述,我们开发了一种从共聚焦图像中自动识别感染性角膜炎的深度学习方法,并且证明了该系统具有良好的性能,这可以辅助医生诊断角膜炎,减少工作量。随着深度学习网络等技术的进一步发展,人工智能有望可以在更多领域发挥辅助作用,改变现有的疾病诊断模式。

参考文献

- 1 Thomas PA. Fungal infections of the cornea[J]. *Eye(Lond)*, 2003, 17(8):852-862.
- 2 Dalmon C, Porco TC, Lietman TM, et al. The clinical differentiation of bacterial and fungal keratitis: a photographic survey[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(4):1787-1791.
- 3 Wang YE, Tepelus TC, Vickers LA, et al. Role of in vivo confocal microscopy in the diagnosis of infectious keratitis[J]. *Int Ophthalmol*, 2019, 39(12):2865-2874.
- 4 Labbé A, Khammari C, Dupas B, et al. Contribution of in vivo confocal microscopy to the diagnosis and management of infectious keratitis[J]. *Ocul Surf*, 2009, 7(1):41-52.
- 5 Das S, Samant M, Garg P, et al. Role of confocal microscopy in deep fungal keratitis[J]. *Cornea*, 2009, 28(1):11-13.
- 6 Kanavi MR, Javadi M, Yazdani S, et al. Sensitivity and specificity of confocal scan in the diagnosis of infectious keratitis[J]. *Cornea*, 2007, 26(7):782-786.
- 7 蓝倩倩,陈丽妃,黄慧,等.共聚焦显微镜对感染性角膜炎病原学的诊断价值[J]. *中国临床新医学*, 2019, 12(6):626-629.
- 8 Chidambaram JD, Prajna NV, Palepu S, et al. Cellular morphological changes detected by laser scanning in vivo confocal microscopy as-

sociated with clinical outcome in fungal keratitis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):8334.

- 9 Hau SC, Dart JK, Vesaluoma M, et al. Diagnostic accuracy of microbial keratitis with in vivo scanning laser confocal microscopy[J]. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94(8):982-987.
- 10 Kermany DS, Goldbaum M, Cai W, et al. Identifying Medical Diagnoses and Treatable Diseases by Image-Based Deep Learning[J]. *Cell*, 2018, 172(5):1122-1131, e9.
- 11 Lu W, Tong Y, Yu Y, et al. Deep Learning-Based Automated Classification of Multi-Categorical Abnormalities From Optical Coherence Tomography Images[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2018, 7(6):41.
- 12 Ruggeri A, Pajaro S. Automatic recognition of cell layers in corneal confocal microscopy images[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2002, 68(1):25-35.
- 13 He K, Zhang X, Ren S, et al. Deep Residual Learning for Image Recognition[C]. 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), 2016:770-778.
- 14 Sergey I, Christian S. Batch Normalization Accelerating Deep Network Training by Reducing Internal Covariate Shift[C]. *Proceedings of the 32nd International Conference on Machine Learning, Lille, France*, 2015.
- 15 Wu X, Huang Y, Liu Z, et al. Universal artificial intelligence platform for collaborative management of cataracts[J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(11):1553-1560.
- 16 Ahonen T, Hadid A, Pietikäinen M. Face description with local binary patterns: application to face recognition[J]. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*, 2006, 28(12):2037-2041.
- 17 张浩然,韩正之,李昌刚.支持向量机[J]. *计算机科学*, 2002, 29(12):135-137,142.
- 18 Furey TS, Cristianini N, Duffy N, et al. Support vector machine classification and validation of cancer tissue samples using microarray expression data[J]. *Bioinformatics*, 2000, 16(10):906-914.
- 19 Qiu Q, Liu Z, Zhao Y, et al. Automatic Detecting Cornea Fungi Based on Texture Analysis[J]. *IEEE Access*, 2016:214-217.
- 20 Wu X, Qiu Q, Liu Z, et al. Hyphae Detection in Fungal Keratitis Images with Adaptive Robust Binary Pattern[J]. *IEEE Access*, 2018, 6:13449-13460.
- 21 Li Z, He Y, Keel S, et al. Efficacy of a Deep Learning System for Detecting Glaucomatous Optic Neuropathy Based on Color Fundus Photographs[J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(8):1199-1206.
- 22 Yang M, Zhang L, Shiu SC, et al. Robust kernel representation with statistical local features for face recognition[J]. *IEEE Trans Neural Netw Learn Syst*, 2013, 24(6):900-912.

[收稿日期 2020-01-22][本文编辑 吕文娟 余军]