doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.18.042

眼底图像深度学习技术对屈光不正的智能诊断研究 *

刘含若[1] 白玮玲[1] 余 双[2] 张 悦[1] 杜一帆[1] 王宁利[1]

(1 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 \ 北京市眼科研究所 \ 眼科学与视觉科学北京市重点实验室 北京 100005;
2 腾讯医疗健康有限公司 广东 深圳 518000)

摘要 目的:提出一种基于人类视觉注意力机制的 RE-Net 网络结构以使卷积神经网络(CNN)更适用于眼底相的屈光不正的智能诊断评估。**方法**:RE-Net 由 ResNet34 作为骨干网络,进一步使用了上下文注意力模块,包括通道注意力机制和空间注意力机制,使其相应的通道发挥最大的作用,提高响应区域的权重。**结果**:使用了 4358 张眼底图像作为 RE-Net 的训练集。在包含 485 张眼底图像的测试集上,分类准确率分别为,高度近视 93.3%,中度近视 89.7%,轻度近视 83.2%,轻度远视 82.5%,中度远视 79.5%,重度远视 84.6%,平均分类准确率达 85.5%,曲线下面积(AUC)为 0.909,灵敏度为 0. 93,特异性为 0. 89,Kappa 值为 0. 79 (χ^2 = 23.21,P<0. 05)。**结论**:基于深度学习的 RE-NET 人工智能诊断系统能较好进行屈光不正的诊断评估,有望为屈光不正提供一种新的筛查工具。

关键词:深度学习;屈光不正;智能诊断

中图分类号:R778.1 **文献标识码**:A **文章编号**:1673-6273(2020)18-3587-05

Research on Intelligent Diagnosis of Refractive Error by Deep Learning Technology of Fundus Images *

LIU Han-ruo[1], BAI Wei-ling[1], YU Shuang[2], ZHANG Yu[1], DU Yi-fan[1], WANG Ning-li[1]

(1 Beiing Tongren Eye Center/Beiing Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Sciences/Beijing Institute of Ophthalmology/Beiing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100005, China;
2 Tencent Medical Health Co, Ltd, Shenzhen, Guangdong, 518000, China)

ABSTRACT Objective: To propose a RE-Net network structure based on the human visual attention mechanism to make the convolutional neural network (CNN) more suitable for the intelligent diagnosis and evaluation of fundus refractive errors. **Methods:** In this study, ResNet34 was used as the backbone network, and further used the contextual attention module, including channel attention mechanism and spatial attention mechanism, so that the corresponding channel could play the maximum role and increase the weight of the response area. **Results:** 4358 fundus images were used as the training set of RE-Net. On the test set containing 485 fundus images, the classification accuracy rates were 93.3% for high myopia, 89.7% for moderate myopia, 83.2% for mild myopia, 82.5% for mild hyperopia, 79.5% for moderate hyperopia, and 84.6% for severe hyperopia. The average classification accuracy rate was 85.5%, and the area under the curve (AUC) was 0.909, with sensitivity 0.93, specificity 0.89, and the Kappa value was 0.79 (χ^2=23.21, P<0.05). **Conclusions:** The RE-NET artificial intelligence diagnosis system based on deep learning can better diagnose and evaluate refractive errors and is expected to provide a new screening tool for refractive errors.

Key words: Deep learning; Refractive error; Intelligent diagnosis

Chinese Library Classification(CLC): R778.1 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2020)18-3587-05

前言

目前全球近视人口占全球人口的 22%以上,病理性近视人口占全球人口的 3%[1]。近视发生的年龄日趋提前,发病率逐年提高,至 2050 年这一数字将达到 50%。而高度近视的患病率将达到 10%,与之相关眼部并发症也随之增多,如视网膜脱离、脉络膜新生血管、黄斑出血、白内障及青光眼等[2]。在年轻人中,病理性近视是视力受损和失明的一个常见原因,由此引起的不可逆视力损伤的防控已经成为重要的国际公共卫生问题[3]。目前,近视筛查主要通过医务人员在学校进行定期的视力筛查及在医院视光中心的综合验光以明确诊断。这个过程依赖于专业的验光仪器设备和人员,面对大基数人群进行筛查具有很大挑战,存在漏诊率高、人力设备成本高等缺点,特别是对于中国医疗资源缺乏的地区。近些年,人工智能算法及技术日益强大并

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81700813);北京市医院管理局 " 青苗 " 计划专项经费(QML20180205);北京市优秀人才培养资助项目;北京市科技新星项目(Z191100001119072);首都医科大学附属北京同仁医院拔尖人才培养计划,医药协同科研创新研究专项(Z181100001918035);广东省重点领域研发计划项目(2018B010111001);深圳市科技计划项目(ZDSYS201802021814180)

作者简介:刘含若(1985-),女,博士,助理研究员,主要研究方向:眼科学,电话:18600659099,E-mail:hanruo.liu@hotmail.co.uk

(收稿日期:2020-03-20 接受日期:2020-04-15)

融入不同专业领域，特别是深度学习的快速发展为医学图像识别带来了突破[4-7]。在眼科领域，大量研究表明，基于深度学习算法的病灶检测系统在老年性黄斑变性、糖尿病视网膜病变等疾病的眼底图像中都表现出了较高的准确性、灵敏性和特异性[8-17]。同时，人工智能也在青光眼等筛查项目中表现优异，为进一步普及应用提供了证据[18]。在本研究中，我们利用眼底相训练了一种基于人类视觉注意力机制的深度学习模型 RE-Net 网络结构，能够准确、高效地对视网膜图像进行屈光不正的智能诊断和评估。

1 材料与方法

1.1 材料

本研究符合赫尔辛基宣言，并由北京同仁医院机构审查委员会审核通过。因为这项研究是对完全匿名的彩色眼底图像的回顾性汇总和分析，医学伦理委员会宣布其不受知情同意的约束。本研究收集了 2014 年至 2018 年来自北京同仁医院的 2418 例患者 4835 眼的眼底图像，其中男 1327 例 2654 眼，女 1091 例 2181 眼；年龄 14~57 岁，平均 44.5±9.8 岁。图像排除标准：(1)图像中眼底不能辨识部分超过 1/4 面积；(2)病历资料缺失。

1.2 图像预处理及划分

眼底图预处理：为了解决不同采集设备获取的图像分辨率及图像尺寸差异性大的问题，每张眼底图像在用于训练和测试前都需要进行预处理。根据该图像的眼底区域的尺寸计算缩放比例，去除眼底图像的圆形边缘，边缘曝光过度区域及强噪声区，将原始眼底图像调整为 224× 224 像素大小。此外还需要计算数据集所有图像的均值，将剪裁后的图像分别在 RGB 通道上减去相应的均值，以保证输入在零均值范围内。本研究将数据集按 9:1 的比例划分为训练集和验证集。

1.3 模型训练

将经典的 CNN 结构 AlexNet、GoogLeNet、VGG、ResNet 应用于本研究视网膜图像质量分类任务。对于所有网络采用图像归一化预处理、数据增广和微调训练的方法。对比实验结果并选择性能好的 CNN 网络，在此基础上加入注意力模块，提出 RE-Net 网络。为了有效的对不同程度的屈光不正进行分类，本研究使用了 ResNet34 作为骨干网络。ResNet 系列网络由于特殊的残差模块和跳过连接的设计，可以有效的缓解随着网络层数的提升而导致的梯度消失问题。在 ResNet 骨干网络的基础上，我们进一步使用了上下文注意力模块，包含两个子部分：通道注意力机制和空间注意力机制。通道注意力机制用来提高卷积特征中每个通道(即特征提取器)的权重，针对不同的类别，特征分类器会被赋予不同的比重，使其相应的通道发挥最大的作用。空间注意力机制能够提高特征在空间维度的响应区域，抑制背景和噪声，提高响应区域的权重(见图 1)。

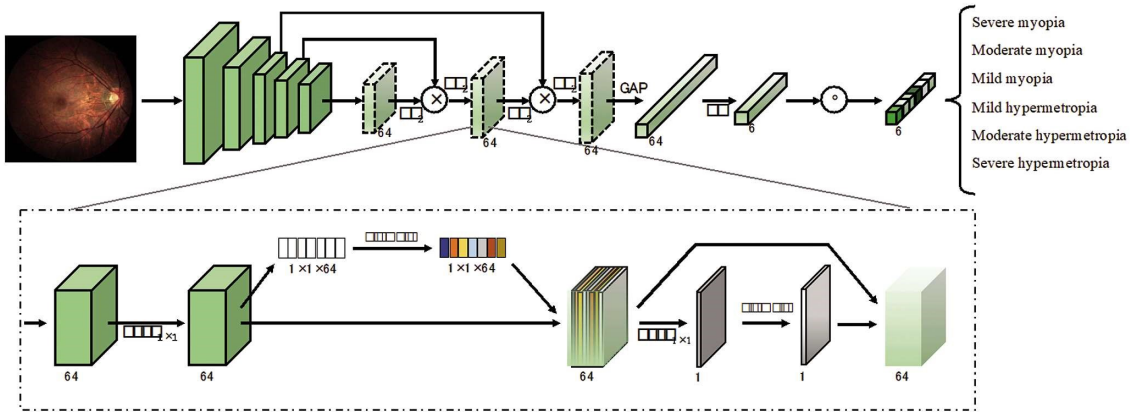


图 1 模型网络结构图

Fig.1 Operation process of RE-NET diagnosis assistant system

1.4 算法性能评价

本研究中为了客观比较不同评估算法分类的性能，根据不同分类阈值所对应的特异度和敏感度值计算 AUC。采用分类准确率进行评估，其定义如下：准确率 = TP+TN/(TP+FP+FN+TN)，其中真阳性(true positive, TP)，表示质量好的眼底图像被正确分类，真阴性(true negative, TN)，表示质量差的眼底图像被正确分类，假阳性(false positive, FP)，表示质量差的眼底图像被错误判为质量好，假阳性(false negative, FN)，表示质量好的眼底图像被错误判为质量差。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基于 CNN 的不同算法分类结果比较

本研究中提出的深度学习方法对比人工设计特征基于不同 CNN 模型的分类评估分类结果可见，与其他 GoogLeNet，VGG-11，AlexNet 等模型相比，ResNet-34 对于眼底图像质量评估任务有着更好的性能，分类准确率达 84.9%。在 ResNet 骨干网络的基础上，我们进一步使用了上下文注意力模块，包含两个子部分：通道注意力机制和空间注意力机制。通道注意力机制用来提高卷积特征中每个通道(即特征提取器)的权重，针对不同的类别，特征分类器会被赋予不同的比重，使其相应的通道发挥最大的作用。空间注意力机制能够提高特征在空间维度的响应区域，抑制背景和噪声，提高响应区域的权重。与其他网络的分类结果相比，我们构建的 RE-Net 在准确率和 AUC 上比 ResNet-34 均有所提高，且优于其他经典 CNN。见表 1。

表 1 RE-NET 与不同算法分类模型的结果比较

Table 1 Comparison of RE-NET to Results of Different Algorithm Classification Models

Model	Accuracy (%)	AUC
RE-Net	85.5	0.909
VGG-11	72.3	0.792
SqueezeNet	73.4	0.803
GoogLeNet	81.9	0.859
ResNet-34	84.9	0.893
Random Forest	68.9	0.787
AlexNet	81.7	0.848

2.2 一般特征及检出率分布情况

本研究中的验证组中,临床诊断显示 15 眼(3.1%)为高度近视(SE ≤ -6.0D),58 眼(12.0%)为中度近视(-3.0 D< SE ≤ -6.0D);184 眼(37.9%)为轻度近视(SE≤ -3.0D);13 眼(2. 8%)为高度远视者(SE ≥ +5.0 D);中度远视者(2.0 D< SE ≤ 5.0D) 44 眼(9%);轻度远视者(2.0 D< SE ≤ 5.0D) 171 眼(35.2%) 。数据集划分及构成信息详见表 2。

对比智能 RE-net 模型诊断结果 (见表 3), 临床诊断中 15 眼为高度近视;智能 RE-net 诊断 14 眼为高度近视,1 眼为中度近视,1 眼为轻度近视。临床诊断中度近视者 58 眼中,通过智能 RE-net 诊断系统为中度近视者 52 眼,3 眼诊断为轻度近视,3 眼诊断为重度近视。临床诊断轻度近视者 184 眼中,通过智能 RE-net 诊断系统为中度近视者 153 眼,4 眼诊断为重度近视,27 眼诊断为中度近视。临床诊断重度远视者 13 眼中,智能 RE-net 诊断重度远视者 11 眼,1 眼为中度,1 眼为轻度;临床诊断中度远视者 44 眼中, 智能 RE-net 诊断中度远视者 35 眼,4 眼为重度,4 眼为轻度; 临床诊断轻度远视者 171 眼中, 智能 RE-net 诊断轻度远视者 141 眼,23 眼为中度,7 眼为重度。智能 RE-net 诊断系统与临床诊断结果一致性分析结果显示,高度一致性为 415 眼,RE-NET 模型智能诊断准确率为 0. 85, 灵敏度为 0. 93, 特异性为 0. 89, Kappa 值为 0. 79 (χ^2 =23.21,P<0. 05)。

3 讨论

近视是重大的公共卫生领域的眼部疾病,预计到 2050 年,将有47.58 亿人患有近视 (占世界人口的 49.8%),9.38 亿人患高度近视[19]。近视是视力下降的常见原因,而病理性近视在发达国家是导致不可逆性失明的第四大原因[20]。目前一些控制近视进展的方法是有效的,但存在一些副作用[21]。因此,通过可靠的手段对近视发展进行预测,及时发现应该接受干预措施或进行早期治疗人群是具有重要的临床意义。

为了评估近视的程度,传统的检查过程包括睫状肌麻痹剂的使用,客观验光和精细的主观验光,过程十分耗时。儿童、老人等人群难以表达对视标的判断, 无法积极配合验光师的指导,这些情况为传统的检查带来一定的障碍同时也影响了临床结果的准确性。而拍摄眼底像对于就诊者而言则更容易接受。其操作简便迅捷,对于医生的技能水平要求低,可以节省大量人力物力,有助于高效利用医疗资源。医学是人工智能交叉应用的前沿学科,眼睛作为结构精密的光学器官,是与眼部影像学检查紧密关联的。丰富的影像学资料使眼科成为人工智能应用的优势学科也是研究的热点[22-24]。

表 2 数据集划分及构成信息[例数(%)]

Table 2 Dataset Division and Composition Information

Characteristics	Training Dataset (N=4350)	Validation Dataset (N=485)
Number of eyes	4350	485
Age (year, mean±SD)	45.7 ±8.8	42.3 ± 9.1
Gender [male (%)]	2387 (54.8)	267 (55.1)
Refractive status, [cases (%)]		
Severe myopia, (SE ≤ -6.0D)	152 (3.5)	15 (3.1)
Moderate myopia, (-3.0 D< SE ≤ -6.0D)	505 (11.6)	58 (12.0)
Mild myopia, (SE≤ -3.0D)	1662 (38.2)	184 (37.9)
Mild hypermetropia, (SE ≤ 2.0D)	1562 (35.9)	171 (35.2)
Moderate hypermetropia, (2.0 D< SE ≤ 5.0D)	379 (8.7)	44 (9.0)
Severe hypermetropia, (SE ≥ +5.0 D)	90 (2.1)	13 (2.8)

表 3 RE-NET 分类模型在验证数据集中的性能表现

Table 3 Performance of RE-NET Classification Model in Validation of Dataset

Refractive status	Number	Accuracy(%)
Severe myopia, (SE ≤ -6.0D)	15	93.3
Moderate myopia, (-3.0 D< SE ≤ -6.0D)	58	89.7
Mild myopia, (SE≤ -3.0D)	184	83.2
Mild hypermetropia, (SE ≤ 2.0D)	171	82.5
Moderate hypermetropia, (2.0 D< SE ≤ 5.0D)	44	79.5
Severe hypermetropia, (SE ≥ +5.0 D)	13	84.6
Total	485	85.5

目前人工智能对于眼科影像资料的判读体现出优异的性能，基于大规模图像资料的特征学习模型已经逐渐成熟，这为建立疾病智能辅助诊断系统提供了技术支撑[25]。Lin 等将深度学习应用于近视眼影像学筛查，获得了较高的筛查准确率，实现了对近视眼儿童屈光状态的远程监测[26]。Sogawa 等研究发现应用深度学习模型，人工智能能够很好地对无近视黄斑病变的扫频光学相干层析图像（swept-source optical coherence tomography）和有近视黄斑病变（如黄斑劈裂）的扫频光学相干层析图像进行分类[27]。SVOne 是一款便携式 Hartmann-Shack 波前像差仪，通过与智能手机相关联可以测定眼睛的屈光误差，其测量结果与其他眼光检查结果没有显著差异[28]。在近视的发生发展方面，Yang 等运用机器学习方法研究了包括读写姿势、眼轴长度以及父母屈光情况等相关因素对青少年近视发病率的影响[29]。Lin 等开发出预测青少年在特定时间点的高度近视发病率的模型，预测 8 年内结果 ROC 曲线下的面积为 0.801～0.837。人工智能在近视方面的快速发展为近视筛查、院外监测以及屈光不正程度评估提供了更为便捷且快速的方式。

本研究中提出的 RE-Net 模型，以 ResNet34 作为骨干网络，超过了现有方法使用了上下文注意力模块，与单纯的 ResNet34 相比,准确率高出 0. 6%。实验结果验证了加入注意力机制，可提高卷积特征中每个通道，增加网络的有效性，可有效的对不同程度的屈光不正进行分类。同时，空间注意力机制也能够提高与屈光有关的视网膜特征在空间维度的响应区域，抑制背景和无关噪声，提高响应区域的权重。目前人工智能对于眼科影像资料的判读体现出优异的性能，基于大规模图像资料的特征学习模型已经逐渐成熟，这为建立疾病智能辅助诊断系统提供了技术支撑[25]。但依然存在一定的局限性，真实世界诊疗环境下，多种眼底改变可能会同时出现，如视盘萎缩，如视盘的倾斜、神经纤维层的缺损以及视网膜脉络膜萎缩灶等眼底特征都与青光眼的眼底改变难以鉴别[30]。同时，验证数据集相对较小，未来还需要联合多中心验证，以进一步对其进行系统评估[31]。

综上所述，本研究中我们利用眼底像训练了一个深度学习模型来预测屈光不正，并在使用两个不同数据集中进行了验证。同时通过可解释性实验探索和分析了本模型对于高度近视病灶的视网膜标志物可能有助于屈光不正的病因理解。未来我们将纳入更多模态信息，如户外活动时间、近距离工作时间、家庭成员视力状况等其他信息后，进一步提高模型预测的准确性及实用性。通过人工智能技术的广泛应用，实现对近视致病因素及发展阶段的细分、多维度量化、标准化，实现人工智能辅助近视防控。

参 考 文 献（References）

[1] Wong T Y, Ferreira A, Hughes R, et al. Epidemiology and Disease Burden of Pathologic Myopia and Myopic Choroidal Neovascularization: An Evidence-Based Systematic Review [J]. American Journal of Ophthalmology, 2014, 157(1): 9-25.e12

[2] Cheung C M G, Arnold J J, Holz F G, et al. Myopic Choroidal Neovascularization: Review, Guidance, and Consensus Statement on Management[J]. Ophthalmology, 2017, 124(11): 1690-1711

[3] Neelam K, Cheung C M G, Ohno-Matsui K, et al. Choroidal neovascularization in pathological myopia [J]. Prog Retin Eye Res, 2012. 31(5): 495-525

[4] Lecun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning [J]. Nature, 2015, 521 (7553): 436-444

[5] Esteva A, Kuprel B, Novoa R A, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks (vol 542, pg 115, 2017)[J]. Nature, 2017, 546(7660): 686-686

[6] Ehteshami Bejnordi B, Veta M, Johannes Van Diest P, et al. Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women With Breast Cancer [J]. JAMA, 2017, 318(22): 2199-2210

[7] Zhang Yue Y S, Ma Kai, Chu Chunyan, et al. The application of artificial intelligence multi-task deep learning model of optic disc area in the classification of glaucoma [J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2020, 10(2): 70-75

[8] Raumviboonsuk P, Krause J, Chotcomwongse P, et al. Deep learning versus human graders for classifying diabetic retinopathy severity in a nationwide screening program[J]. NPJ Digit Med, 2019, 2: 25

[9] Gulshan V, Peng L, Coram M, 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

[10] Ting D S W, Cheung C Y L, Lim G, et al. Development and Validation of a Deep Learning System for Diabetic Retinopathy and Related Eye Diseases Using Retinal Images From Multiethnic Populations With Diabetes[J]. Jama-Journal of the American Medical Association, 2017, 318(22): 2211-2223

[11] Chakrabarty L, Joshi G D, Chakravarty A, et al. Automated Detection of Glaucoma From Topographic Features of the Optic Nerve Head in Color Fundus Photographs[J]. Journal of Glaucoma, 2016, 25(7): 590-597

[12] Annan L, Jun C, Damon Wing Kee W, et al. Integrating holistic and local deep features for glaucoma classification [J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2016, 2016: 1328-1331

[13] 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

[14] Liu H, Li L, Wormstone I M, et al. Development and Validation of a Deep Learning System to Detect Glaucomatous Optic Neuropathy Using Fundus Photographs[J]. Jama Ophthalmology, 2019

[15] Diagnostic assessment of deep learning algorithms for diabetic retinopathy screening[J]. Information Sciences, 2019, 501: 511-522

[16] Li L, Xu M, Liu H, et al. A Large-Scale Database and a CNN Model for Attention-Based Glaucoma Detection[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2020, 39(2): 413-424

[17] Zhang Yue P R, Du Yifan, Mu Dapeng, et al. Development and application of a deep learning system to detect glaucomatous optic neuropathy[J]. Ophthalmology in China, 2020, 29(1): 9-14

[18] Zhang Yue C C, Yu Shuang, Ma Kai. Application and Benefit Analysis of Artificial Intelligence in Clinical Screening of Glaucoma [J]. Progress in Modern Medicine, 2020, 20(10): 1868-1872

[19] Holden B A, Fricke T R, Wilson D A, et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050[J]. Ophthalmology, 2016, 123(5): 1036-1042

[20] Ruiz-Medrano J, Montero J A, Flores-Moreno I, et al. Myopic maculopathy: Current status and proposal for a new classification and grading system (ATN)[J]. Prog Retin Eye Res, 2019, 69: 80-115

[21] Gong Q, Janowski M, Luo M, et al. Efficacy and Adverse Effects of Atropine in Childhood Myopia: A Meta-analysis [J]. JAMA Ophthalmol, 2017, 135(6): 624-630

[22] Ting D S W, Peng L, Varadarajan A V, et al. Deep learning in ophthalmology: The technical and clinical considerations [J]. Prog Retin Eye Res, 2019, 72: 100759

[23] Wong T Y, Bressler N M. Artificial Intelligence With Deep Learning Technology Looks Into Diabetic Retinopathy Screening [J]. JAMA, 2016, 316(22): 2366-2367

[24] Lecun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning [J]. Nature, 2015. 521 (7553): 436-444

[25] Lin Haotian W X. Accelerating the construction of artificial intelligence diagnostic platform based on ophthalmic imaging database [J]. Chinese Journal of Experimental Ophthalmology, 2018. 36(8): 577-580

[26] Yang Y, Li R, Lin D, et al. Automatic identification of myopia based on ocular appearance images using deep learning[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(11): 705

[27] Sogawa T, Tabuchi H, Nagasato D, et al. Accuracy of a deep convolutional neural network in the detection of myopic macular diseases using swept-source optical coherence tomography [J]. PLoS One, 2020, 15(4): e0227240

[28] Rosenfield M, Ciuffreda K J. Evaluation of the SVOne Handheld Autorefractor in a Pediatric Population [J]. Optom Vis Sci, 2017, 94 (2): 159-165

[29] Yang X, Chen G, Qian Y, et al. Prediction of Myopia in Adolescents through Machine Learning Methods [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(2)

[30] Zhang Y, Wang N, Liu H. Applications of Artificial Intelligence in the Screening of Glaucoma in China[J]. J Med Syst, 2020, 44(7): 124

[31] Standardized design and Application guidence of artificial intelligence glaucoma screening system based on fundus photography in China (2020)[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2020, 56(6): 423-432

（上接第 3540 页）

[24] Suzuki K, Kawataki T, Sato H, et al. Efficacy and Safety of Levetiracetam as an Add-on Therapy for Symptomatic Refractory EpilepsyTreated in a Department of Neurosurgery [J]. Brain Nerve, 2016, 68(12): 1471-1476

[25] Noé FM, Marchi N. Central nervous system lymphatic unit, immunity, and epilepsy: Is there a link?[J]. Epilepsia Open, 2019, 4 (1): 30-39

[26] Obrişcă B, Sinescu I, Mircescu G. Has The Time Arrived to Refine The Indications of Immunosuppressive Therapy and Prognosis in IgA Nephropathy?[J]. J Clin Med, 2019, 8(10): E1584

[27] Sievert M, Krohn J, Wehrend A. Immunoglobulin concentration in equine colostrum and blood of newborn foals as well as clinically relevant IgG evaluation methods - An overview [J]. Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere, 2019, 47(5): 298-307

[28] Abou-Khalil B. Selecting Rational Drug Combinations in Epilepsy [J]. CNS Drugs, 2017, 31(10): 835-844

[29] Mesraoua B, Deleu D, Al Hail H, et al. Electroencephalography in epilepsy: look for what could be beyond the visual inspection [J]. Neurol Sci, 2019, 40(11): 2287-2291

[30] Wang M, Zong S, Zhang Q, et al. Pharmacokinetics and Safety of Levetiracetam Extended-Release Tablets and Relative Bioavailability Compared with Immediate-Release Tablets in Healthy Chinese Subjects[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2018, 43(4): 405-413