

基于自适应光学的视网膜成像技术应用进展

张影, 张荟颖, 姚进

引用: 张影, 张荟颖, 姚进. 基于自适应光学的视网膜成像技术应用进展. 国际眼科杂志 2023;23(12):1978-1982

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No.82271107)

作者单位: (210029) 中国江苏省南京市, 南京医科大学眼科医院

作者简介: 张影, 南京医科大学硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 姚进, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病. dryaojin@126.com

收稿日期: 2023-08-17 修回日期: 2023-10-24

摘要

自适应光学(AO)是一种通过减少波前畸变来降低光学像差影响,从而改进光学系统性能的技术。基于AO的视网膜成像技术减少了屈光系统光学像差的产生,从而提高了视网膜成像的分辨率和质量,这种活体视网膜细胞水平的成像技术,具有巨大的眼科应用潜力。AO与眼底相机、扫描激光检眼镜、光学相干断层扫描技术及光学相干断层血管造影结合,可以应用于健康人群眼底视锥细胞分布情况、形态特征和功能作用观察,并在更精细的血管层面了解视网膜血管形态和灌注情况;可以对病变眼底中细胞数量和形态、筛板以及视网膜微血管系统和神经组织等微观结构进行定性和定量分析,从而作为糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性、青光眼、遗传性视网膜疾病等眼病早期诊断、进展检测和治疗效果随访观察的新手段。

关键词: 自适应光学; 视网膜成像; 眼底检查; 眼部疾病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.12.08

Advancements in the application of adaptive optics - based retinal imaging technology

Ying Zhang, Hui-Ying Zhang, Jin Yao

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.82271107)

The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jin Yao. The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. dryaojin@126.com

Received:2023-08-17 Accepted:2023-10-24

Abstract

• Adaptive optics (AO) is a technique used to optimize the functionality of optical systems through the reduction of wavefront distortion and optical aberrations. AO-based retinal imaging reduces the occurrence of optical aberrations in the refractive system, consequently

improving the resolution and overall quality of retinal imaging. As a result, AO - based retinal imaging has potential wide - ranging application in ophthalmology. A combination of AO, fundus camera, scanning laser ophthalmoscope, optical coherence tomography technique and optical coherence tomography angiography, can be applied to observe the distribution, morphology and function of retinal cone cells in the healthy retinal, and to comprehend the shape and perfusion of retinal vessels in the fine vascular layer. With this technique, it can also possible to perform qualitative and quantitative analysis of the number and shape of cells in the ocular fundus, the cribriform plate, and the microscopic structures of the retinal microvascular system and nerve tissue. It can be expected as a novel tool for the early diagnosis, follow - up of therapy effects, and identification of progression of ophthalmic diseases such as diabetic retinopathy, age - related macular degeneration, glaucoma and hereditary retinal diseases.

• KEYWORDS: adaptive optics; retinal imaging; fundus examination; ocular diseases

Citation: Zhang Y, Zhang HY, Yao J. Advancements in the application of adaptive optics - based retinal imaging technology. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(12):1978-1982

0 引言

自适应光学(adaptive optics, AO)始于天文学,1953年 Babcock^[1]提出通过测量并实时矫正波前像差来改善成像系统,从而解决大气湍流在地面望远镜中引起光斑模糊抖动的成像干扰问题。人眼并非理想的光学系统,各屈光介质的光学中心不同且介质不均匀导致光折射率偏差产生人眼像差,使无论是对外观察(视觉)或对内观察(眼底检查)时都不能高质量成像^[2]。人眼像差始终处于动态变化中,常规的像差补偿方式无法实时校正人眼像差,AO技术的出现解决了这一问题。1997年 Liang等^[3]首次通过AO矫正人眼像差,并将AO结合眼底相机用于眼底成像,第一次活体观察到视锥细胞,实现活体视网膜细胞水平的观测。此后,自适应光学扫描激光检眼镜(AOSLO)及自适应光学相干断层扫描(AOCT)等视网膜成像系统出现,实现三维层面的视网膜高分辨力成像^[4-5]。AO视网膜成像技术的发展有助于从细胞水平为眼病的诊治及视功能研究提供全新的技术手段。本文就基于AO的视网膜成像技术的应用进展进行综述。

1 AO视网膜成像的应用原理

光学像差分为色差和单色像差。人眼色差是由于眼睛各部分对不同波长的折射率不同,导致光线在眼底放大和定位不一致形成的。单色像差与波长无关,是指在单一波长或单色光源下的像差效应,目前常规的像差补偿方式

只能消除低阶像差(近视和散光),然而高阶像差会显著降低人眼横向分辨率并降低成像质量,AO技术可以动态校正人眼像差并提高视网膜成像的横向分辨率从而获得高质量眼底图像。

AO系统主要包含波前传感器和波前校正两个部分^[6]。波前传感器用于测量人眼的光学像差,目前最常用的是 Shack Hartmann 波前探测器,它由微透镜阵列和光点位置探测器构成。理想状态下,光束通过微透镜的每个子透镜时聚焦形成等距的光斑阵列,而波前像差的存在,波前倾斜使光斑产生相对偏移,通过求出每个子透镜范围内波前的斜率,可以获得全孔径波前的相位分布从而得到整个波面的形状。波前校正器是一种可变形反射镜,通过能改变表面形状来补偿波前传感器测量得到的人射光波前像差,校正后获得无畸变的波前,最后通过不同的眼底成像技术记录得到清晰的眼底图像(图1)。

2 AO 在眼底检查设备中的应用

实现活体视网膜细胞水平可视化对于视网膜的结构和功能理解具有重要意义。1997年,AO与传统眼底相机首次结合,实现视网膜单细胞微观结构可视化^[3]。眼底相机及扫描激光检眼镜(SLO)的出现,实现了周边视网膜视锥细胞的体内成像,光学相干断层扫描仪(OCT)提供的高轴向分辨率有助于对视网膜层状结构成像,但这些方式的横向分辨率受限于角膜和晶状体固有像差及瞳孔大小。AO作为提高横向分辨率克服光学像差的技术,与眼底成像技术结合后显著提高活体视网膜细胞水平的成像分辨率。

2.1 自适应眼底相机 自适应眼底相机(AOFIO)对目的区域进行照射,视网膜泛光照射斑块的反射光被检测器捕获,避免了传统正弦扫描模式引起的光学畸变^[7]。AOFIO捕获图像时间短且只受曝光时眼球运动影响,从而减少了成像差异。AOFIO已被用于观察感光细胞分布、视网膜血管壁腔比^[8]、筛板成像^[9]及视网膜玻璃膜疣^[10]等细微结构。AOFIO还能用于检测糖尿病视网膜病变^[11]、年龄相关黄斑变性^[10]等视网膜疾病眼底病变。然而,AOFIO系统分辨率有限且成像质量不一,其应用仍然具有挑战性。例如,rtx1(基于AOFIO商用仪器)无法分辨距离中央凹中心 2° 以内的感光细胞外段^[12]。此外,AOFIO图像质量可能会因离焦和感光层中存在细胞碎片或其他类型细胞而降低。

2.2 自适应扫描激光检眼镜 与眼底照相相比,扫描激光检眼镜(SLO)能够更高效地进行闪烁光收集,并具有实时成像功能,通过应用扫描激光光源和共焦针孔使成像具有更高的对比度。然而,人眼像差的产生限制了SLO的最高分辨率,而AOSLO可以通过使用聚焦的单点光束对视网膜进行扫描,并阻断非聚焦平面的偏振光和散射光来提高成像分辨率和灵敏度,拓宽了SLO的应用范围^[13]。AOSLO还具有共焦分层和动眼追踪功能,可以对视网膜进行轴向分层并获得实时动态图像,实现对视网膜血流和视网膜神经纤维层(RNFL)的可视化,并有利于获取注视功能较差患者的眼底图像。随着技术的发展,近年来非共聚焦AOSLO被提出,通过改变共聚焦孔径的大小和中心,增加了对共聚焦中心外散射光的灵敏度,从而提高AOSLO对眼底微脉管的可视化程度^[14]。

2.3 自适应光学相干断层扫描 传统OCT技术有宽带光

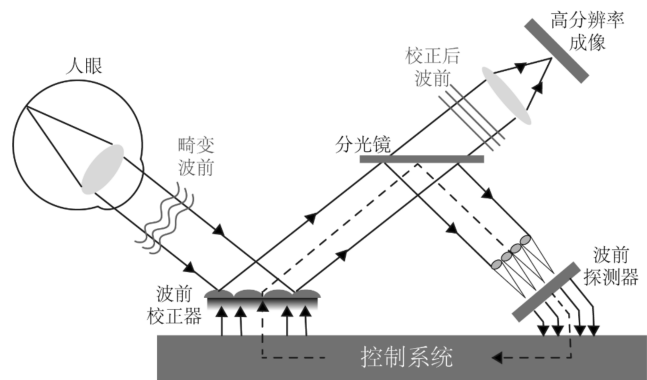


图1 基于AO的视网膜成像技术作用原理示意图,最终实现人眼像差校正后视网膜高分辨率成像。

源色差、活体成像时眼球运动伪影、高分辨成像视场不足等缺点,尤其是受到系统衍射和像差的影响,OCT横向分辨为 $15\sim 20\mu\text{m}$,不能实现衍射极限成像。AOOCT可以通过校正宽带光源色差和单色像差来提高横向分辨率,通过高速成像和图像配准来减少眼球运动伪影,扩大自适应光学视场,可以在更大视场内获得接近人眼衍射极限的视网膜微结构高分辨率成像,从而发现患者眼底存在的早期病变^[15]。与AOFIO和AOSLO相比,AOOCT可以将不同视网膜层面进行清晰分离并可视化各层面细胞水平的微细结构,如能够显示视网膜神经纤维层中神经节细胞和单个神经纤维束,在视网膜内层能分辨更精细的微血管结构,增强小毛细血管可见性^[16]。近年来,AOOCT技术快速发展,可以实现全视网膜深度的细胞水平成像,甚至可视化高度透明的细胞^[17],为活体视网膜高分辨率的三维立体成像提供可能。

2.4 自适应光学相干断层血管造影 自适应光学相干断层血管造影(AOOCTA)是一种快速的、非侵入性的血流成像技术,与标准OCTA成像相比,AOOCTA的高采样效率可以提高血管对比度,并可以测量血管结构的三维延伸,还能够可视化AOOCT图像中不可见的小毛细血管及毛细血管环^[18]。一项基于AOOCTA的脉络膜毛细血管微观形态变化研究,第一次实现在单个毛细血管水平上对活体脉络膜毛细血管进行定量形态学测定^[19]。最近,Camino等^[20]研制出一种高速、无传感器的AOOCTA系统,以高分辨率对所有视网膜层的视网膜毛细血管进行成像,改进了中间和深层神经丛的可视化。AOOCT和AOOCTA虽可应用于临床眼病的诊疗监测,但由于高放大倍率,使得运动伪影更加明显,同时患者固视差、屈光介质混浊和视网膜畸变等也会影响成像,是未来函待解决的问题。

3 AO 在健康人群眼底观察中的应用

AO视网膜成像对于正常眼的观察有助于为患眼评估提供可靠对照。视锥细胞是AO视网膜成像中可视化最早和最多的细胞,此外AO多被应用于视网膜血管成像,这是AO视网膜成像研究的两个主要方面,因此本部分主要就AO在健康人群眼底视锥细胞和血管系统的观察进行阐述。

3.1 视锥细胞

3.1.1 视锥细胞分布和形态观察 基于AO的活体视网膜观察研究发现,视锥细胞在视网膜中央凹处密度最高,并且以蜂窝状的六边形视锥细胞为主,随着视网膜偏心率的

增加视锥细胞密度降低、间距增大且六边形锥体细胞占比降低,但仍为视锥细胞的主要形态^[21-22]。此外随着年龄的增加,视锥细胞密度明显下降、间距增加,表明不同年龄视锥细胞密度可能是不同的^[23]。除了年龄外,影响视锥细胞丧失的原因还有很多,相关研究发现视网膜偏心率和轴长的增加会降低视锥细胞密度,而主视眼、性别、种族并不是视锥细胞密度变化的重要因素^[24]。

3.1.2 视锥细胞功能观察 光刺激时视锥细胞反射产生光信号,随着光刺激的变化和时间推移,视网膜图像发生改变,从而反映视锥细胞功能信息,因此AO也能应用于视锥细胞功能的检测。视锥细胞外段(OS)是光传导的主要部分,OS膜盘的更新和脱落有助于维持光感受器的正常生理功能,一项基于AOCT的研究发现,膜盘脱落的光学特征是在锥体外段尖端(COST)反射中出现突然的瞬态损失和OS长度的减少^[25]。另一项基于AOSLO研究发现在光刺激区域视锥细胞的反射率增加,这种信号增加在光刺激开始时立即开始,并在2~3s达到峰值,后逐渐降至基线^[26]。既往基于AO的研究也发现在年龄相关性黄斑变性和色盲的病眼视网膜中,锥体反射率降低的区域没有功能^[27]。综上,基于AO的视网膜成像可应用于视锥细胞反射信息的收集来反映功能变化情况。

3.2 视网膜血管和血流观察 AO视网膜成像可以精确到小动脉水平来显示血管壁、管腔和血细胞,从而评估血管形态和灌注情况。壁腔比是常用的评估视网膜小动脉结构变化的指标,在正常人群眼底研究发现不同尺寸血管的壁腔比值呈现出很强的线性相关性,其数值的偏差可用于疾病诊断^[28]。虽然现有眼底成像技术可以对视网膜血流进行测量,但AO可以对更小的血管进行精确测量并观察血流调节情况,通过对视网膜毛细血管的直接成像来生成血流图,并对移动的红细胞进行成像,从而提供血流动力学信息^[29]。

4 AO在眼病人群眼底观察中的应用

4.1 糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变(DR)是最常见的视网膜血管疾病,临床诊断依赖于眼底检查到微血管病变,如微动脉瘤、视网膜新生血管和渗出出血。研究发现,AOSLO除了可以发现DR特征性病变外,还能检测到细胞层面发生的变化,如糖尿病患者在出现DR前已有视锥细胞减少^[30]。DR患者的视锥密度明显降低、形态明显改变,视锥密度和规则性随DR严重程度增加而降低,且DR患者的血管壁厚度、壁腔比及血管壁横截面积都明显增高^[11,30]。近年来,越来越多的学者认为神经退行性变是DR的主要病变,神经退行性变的进展导致了微血管病变。AO对光感受器和神经纤维束的可视化,可以为神经退行性变在DR中的作用及是否早于血管病变出现提供直接证据^[31]。最近AOCT还进一步应用于DR微动脉瘤研究,结果表明硬化红细胞使微动脉瘤壁的血流剪切应力(WSS)增加,WSS增加最终会促进DR患者血管内皮生长因子(VEGF)的表达^[32]。除了影响疾病发生发展的因素以外,AO还可应用于疾病治疗干预措施效果观察,如使用含有胞磷胆碱及维生素B12滴眼液后DR患者视网膜功能、形态及微血管变化观察^[33]。毫无疑问,AO能够捕捉DR患者眼底更精细的细胞和血管变化,帮助了解DR的潜在病理变化;能够早期发现传统眼底成像无法检测的病理异常,从而有助于尽早采取预防及干预措施;也

可应用于DR进展和治疗效果的随访观察。

4.2 青光眼 青光眼是以视神经萎缩和视野缺损为特征的神经退行性疾病,有报道称RNFL的轴突丢失是最早可检测的青光眼病变之一,且RNFL反射率的变化先于RNFL变薄。使用AOSLO对青光眼患者RNFL图像特征及结构差异的研究发现,早期青光眼患者RNFL的反射率明显高于健康对照,而中晚期和早期青光眼之间并无差异,并且RNFL缺损范围随着时间的变化而扩大^[34]。筛板是青光眼的原发部位,在青光眼的不同阶段存在着动态变化。应用AOSLO观察筛板的研究发现原发性开角型青光眼(POAG)患者椭圆形筛板孔的比例及平均筛孔面积明显高于对照组^[35]。最近,使用AOCT对青光眼的研究更是已经深入到细胞水平,研究发现POAG患者的神经节细胞(RGC)胞体密度及对称性较低,胞体直径较大,这些变化与视功能的丧失区域相关^[36]。AO视网膜成像已被应用于青光眼患者筛板、RNFL、光感受器及视网膜微循环等结构观察,在临床前阶段对RNFL形态和反射率细微变化成像有助于早期发现青光眼。但是由于RGC的透明性和密集性,其体内直接成像存在困难,采用多偏移AOSLO成像仅能在有限区域可视化RGC且可靠性有待验证,随着AO技术的进步,提高RGC可视化能力将更有助于筛选可能需要治疗的青光眼高风险人群。

4.3 年龄相关性黄斑变性 年龄相关性黄斑变性(ARMD)是全球60岁以上人群低视力和失明的主要原因之一的慢性进行性疾病。应用AOSLO观察发现当ARMD从早期进展到晚期,可以观察到视锥细胞密度、间距降低及视锥外节明显缩短^[37]。AOSLO还能发现其他眼底检查手段未观察到的视网膜玻璃膜疣,甚至可视化单个玻璃膜疣生长、收缩、融合和消退的完整过程^[38]。在干性ARMD晚期,地图样萎缩区域内及其周围可看到多个低反射团块,在萎缩发生发展之前这些低反射团块会进行复杂的、动态的重分布,因此这些团块很可能是视网膜色素上皮细胞(RPE)损伤及萎缩发生发展的标志物^[39]。最近,Rizzo等^[40]对渗出性ARMD患者行视网膜下人羊膜植入术,并用AO对这种干细胞疗法进行随访,发现在移植区域边缘观察到六边形排列为主的暗细胞样结构,可能为再生的光感受器细胞。这些结果提示AO有助于早期发现ARMD,筛查进展风险较高的患者及对治疗效果的随访观察。目前正常RPE成像具有挑战性,在光感受器缺失或视网膜脱离的情况下通过对光感受器-RPE复合成像后分析数据可以获得RPE相关信息,但仍需广泛研究来验证这些RPE相关指标的可靠性。

4.4 遗传性视网膜疾病 遗传性视网膜疾病(IRD)包括各种类型的视网膜色素变性(RP)、Stargardt病(STGD)、视锥营养不良(CD)、视锥杆营养不良(CRD)、卵黄样黄斑营养不良(Best病)等。IRD的遗传和表型异质性大,通过更精细的视网膜成像技术对其特征进行研究,将有助于精确的临床诊疗评估。

RP是最常见的IRD,其特征为光感受器细胞退化及视网膜色素上皮细胞变性。AOSLO对RP患者距黄斑中心凹1mm处的视锥密度研究发现,RP患者的平均视锥密度显著下降,即使是在椭圆体带完整、视觉敏感度>35dB区域视锥密度下降也是显著的^[41]。最近,一项长达2a的RP患者随访研究结果显示,在视力、视敏度及中心凹视网

膜厚度没有发生明显变化时,已经出现视锥密度的下降^[42]。由此可见,视锥密度可能是 RP 患者早期检测及随访的敏感指标。

AOSLO 观察发现 STGD 患者光感受器细胞间距增加,视锥细胞丢失主要发生在黄斑区,视杆细胞丢失则以周边显著。此外,在其他眼底检查没有视网膜色素上皮病变区域的感光细胞间距增加,提示在 STGD 患者中,感光细胞丢失先于视网膜色素上皮细胞的丢失^[43]。在脉络膜营养不良、视锥营养不良、Bietti 结晶样视网膜变性及其他 IRD 中,同样观察到视锥细胞丢失^[44-47]。可见通过 AO 眼底成像监测视锥细胞或许可作为 IRD 疾病早期诊断和治疗干预提示的新手段。最近一项基于 AO 的研究,对不同的 IRD 疾病进行观察,发现 AO 还可用于 IRD 疾病之间的区分,如 STGD 与 CD 或 CRD 之间的区别^[43]。但是由于不同 IRD 间具有某些相同的临床症状以及基因突变的多样性,在没有确认基因突变信息时对 IRD 进行研究是不够准确和完善的,确认基因突变信息后通过 AO 对不同突变类型 IRD 进行辨别具有重要意义。

5 小结和展望

自 AO 被引入眼科应用以来,实现了活体细胞水平的视网膜成像,从微观层面捕捉人眼结构和生理功能变化,为疾病诊断和治疗提供新视角。但 AO 的临床应用仍存在一定限制,如 AO 系统运行成本高、缺乏规范的数据库、视场小及如何保证图像的质量。未来通过提高成像速度、使用眼球追踪系统和改善图像分析算法,有望进一步提高 AO 成像的效率及能力。此外,无传感器 AO 系统简化了所需的硬件,在一定程度上削减了 AO 应用的成本,但其获得的图像质量有所下降,如何在不损害图像质量前提下实现成本降低是未来的一个研究重点^[48]。近年来,人工智能(AI)领域发展迅速,基于 AI 的 AO 技术实现在低信噪比和缺光等条件下高精度的波前复原,提升了 AO 系统对高时空频率像差的矫正能力和不同工作环境下的自适应能力^[49]。相信随着 AO 系统的优化和发展,该技术将越来越有益于眼科临床应用。

参考文献

- 1 Babcock HW. The possibility of compensating astronomical seeing. *Publ Astron Soc Pac* 1953;65(386):229-236
- 2 DelÁguila-Carrasco AJ, Kruger PB, Lara F, et al. Aberrations and accommodation. *Clin Exp Opt* 2020;103(1):95-103
- 3 Liang J, Williams DR, Miller DT. Supernormal vision and high-resolution retinal imaging through adaptive optics. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 1997;14(11):2884-2892
- 4 Roorda A, Romero-Borja F, Donnelly Iii W, et al. Adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Opt Express* 2002;10(9):405-412
- 5 Zawadzki RJ, Cense B, Zhang Y, et al. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography with monochromatic and chromatic aberration correction. *Opt Express* 2008;16(11):8126-8143
- 6 Williams DH, Burns S, Miller DT, et al. Evolution of adaptive optics retinal imaging. *Biomed Opt Express* 2023;14(3):1307-1338
- 7 Phillip B, Alexis C, Lauren N, et al. Assessment of photoreceptor function with ultrafast retinal densitometry. *Biomed Opt Express* 2022;13(10):5311-5326
- 8 Paques M, Meimon S, Rossant F, et al. Adaptive optics ophthalmoscopy: application to age-related macular degeneration and vascular diseases. *Prog Retin Eye Res* 2018;66:1-16
- 9 Akyol E, Hagag AM, Sivaprasad S, et al. Adaptive optics: principles

and applications in ophthalmology. *Eye* 2021;35(1):244-264

- 10 Rossi EA, Norberg N, Eandi C, et al. A new method for visualizing drusen and their progression in flood-illumination adaptive optics ophthalmoscopy. *Trans Vis Sci Tech* 2021;10(14):19
- 11 Zaleska-Żmijewska A, Wawrzyniak ZM, Dańbrowska A, et al. Adaptive optics (rtx1) high-resolution imaging of photoreceptors and retinal arteries in patients with diabetic retinopathy. *J Diabetes Res* 2019;2019:9548324
- 12 Gale MJ, Harman GA, Chen J, et al. Repeatability of adaptive optics automated cone measurements in subjects with retinitis pigmentosa and novel metrics for assessment of image quality. *Transl Vis Sci Technol* 2019;8(3):17
- 13 Elise B, Felix AD, Roan VB, et al. Adaptive optics ophthalmoscopy: a systematic review of vascular biomarkers. *Surv Ophthalmol* 2022;67(2):369-387
- 14 Xu PL, Jiang YY, Morgan JIW. Cone photoreceptor morphology in choroideremia assessed using non-confocal split-detection adaptive optics scanning light ophthalmoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2023;64(10):36
- 15 Mozaffari S, Feroldi F, LaRocca F, et al. Retinal imaging using adaptive optics optical coherence tomography with fast and accurate real-time tracking. *Biomed Opt Express* 2022;13(11):5909-5925
- 16 Pircher M, Zawadzki RJ. Review of adaptive optics OCT (AO-OCT): principles and applications for retinal imaging. *Biomed Opt Express* 2017;8(5):2536-2562
- 17 Miller DT, Kurokawa K. Cellular-scale imaging of transparent retinal structures and processes using adaptive optics optical coherence tomography. *Annu Rev Vis Sci* 2020;6:115-148
- 18 Kurokawa K, Liu ZL, Miller DT. Adaptive optics optical coherence tomography angiography for morphometric analysis of choriocapillaris. *Biomed Opt Express* 2017;8(3):1803-1822
- 19 Uji A, Balasubramanian S, Lei JQ, et al. Choriocapillaris imaging using multiple en face optical coherence tomography angiography image averaging. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(11):1197-1204
- 20 Camino A, Zang PX, Athwal A, et al. Sensorless adaptive-optics optical coherence tomographic angiography. *Biomed Opt Express* 2020;11(7):3952-3967
- 21 Reumueller A, Wassermann L, Salas M, et al. Three-dimensional composition of the photoreceptor cone layers in healthy eyes using adaptive-optics optical coherence tomography (AO-OCT). *PLoS One* 2021;16(1):e0245293
- 22 Wells-Gray EM, Choi SS, Bries A, et al. Variation in rod and cone density from the fovea to the mid-periphery in healthy human retinas using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Eye* 2016;30(8):1135-1143
- 23 Adrian R, Lorenz W, Matthias S, et al. Three-dimensional assessment of para- and perifoveal photoreceptor densities and the impact of meridians and age in healthy eyes with adaptive-optics optical coherence tomography (AO-OCT). *Opt Express* 2020;28(24):36723-36739
- 24 Park SP, Chung JK, Greenstein V, et al. A study of factors affecting the human cone photoreceptor density measured by adaptive optics scanning laser ophthalmoscope. *Exp Eye Res* 2013;108:1-9
- 25 Kocaoglu OP, Liu ZL, Zhang FR, et al. Photoreceptor disc shedding in the living human eye. *Biomed Opt Express* 2016;7(11):4554-4568
- 26 Grieve K, Roorda A. Intrinsic signals from human cone photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(2):713-719
- 27 Ayoub L, Furu Z, Kazuhiro K, et al. Cone photoreceptor dysfunction in retinitis pigmentosa revealed by optoretinography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021;118(47):e2107444118

- 28 Mehta RA, Akkali MC, Jayadev C, *et al.* Morphometric analysis of retinal arterioles in control and hypertensive population using adaptive optics imaging. *Indian J Ophthalmol* 2019;67(10):1673-1677
- 29 Sapoznik KA, Luo T, de Castro A, *et al.* Enhanced retinal vasculature imaging with a rapidly configurable aperture. *Biomed Opt Express* 2018;9(3):1323-1333
- 30 Cristescu IE, Baltă F, Zăgrean L. Cone photoreceptor density in type I diabetic patients measured with an adaptive optics retinal camera. *Rom J Ophthalmol* 2019;63(2):153-160
- 31 Antonetti DA, Silva PS, Stitt AW. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17(4):195-206
- 32 Benjamin C, Jonathan B, Morgan H, *et al.* The effect of stiffened diabetic red blood cells on wall shear stress in a reconstructed 3D microaneurysm. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2022;25(15):1691-1709
- 33 Parravano M, Scarinci F, Parisi V, *et al.* Citicoline and vitamin B₁₂ eye drops in type I diabetes: results of a 3-year pilot study evaluating Morpho-functional retinal changes. *Adv Ther* 2020;37(4):1646-1663
- 34 Choudhari NS, Kumar S, Richhariya A, *et al.* Adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy may support early diagnosis of glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2022;70(8):2877-2882
- 35 Zwillinger S, Paques M, Safran B, *et al.* *In vivo* characterization of Lamina cribrosa pore morphology in primary open-angle glaucoma. *J Fr Ophtalmol* 2016;39(3):265-271
- 36 Villanueva R, Le C, Liu ZL, *et al.* Cell-vessel mismatch in glaucoma: correlation of ganglion cell layer soma and capillary densities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021;62(13):2
- 37 Boretsky A, Khan F, Burnett G, *et al.* *In vivo* imaging of photoreceptor disruption associated with age-related macular degeneration: a pilot study. *Lasers Surg Med* 2012;44(8):603-610
- 38 Zhang YH, Wang XL, Sadda SR, *et al.* Lifecycles of individual subretinal drusenoid deposits and evolution of outer retinal atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina* 2020;4(3):274-283
- 39 Gocho K, Sarda V, Falah S, *et al.* Adaptive optics imaging of geographic atrophy. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(5):3673-3680
- 40 Rizzo S, Caporossi T, Tartaro R, *et al.* Human amniotic membrane plug to restore age-related macular degeneration photoreceptor damage. *Ophthalmol Retina* 2020;4(10):996-1007
- 41 Nakatake S, Murakami Y, Funatsu J, *et al.* Early detection of cone photoreceptor cell loss in retinitis pigmentosa using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257(6):1169-1181
- 42 Ueda-Consolvo T, Ozaki H, Nakamura T, *et al.* The association between cone density and visual function in the macula of patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257(9):1841-1846
- 43 Katarzyna S, Jacek PS, Maria G, *et al.* Characteristics of Rare Inherited Retinal Dystrophies in Adaptive Optics-A Study on 53 Eyes. *Diagnostics (Basel)* 2023;13(15):2472
- 44 Gill JS, Georgiou M, Kalitzeos A, *et al.* Progressive cone and cone-rod dystrophies: clinical features, molecular genetics and prospects for therapy. *Br J Ophthalmol* 2019;103(5):711-720
- 45 Nakanishi A, Ueno S, Hayashi T, *et al.* Changes of cone photoreceptor mosaic in autosomal recessive bestrophinopathy. *Retina Phila Pa* 2020;40(1):181-186
- 46 Battu R, Akkali MC, Bhanushali D, *et al.* Adaptive optics imaging of the outer retinal tubules in Bietti's crystalline dystrophy. *Eye* 2016;30(5):705-712
- 47 Gocho K, Akeo K, Itoh N, *et al.* High-resolution adaptive optics retinal image analysis at early stage central areolar choroidal dystrophy with PRPH2 mutation. *Ophthalmic Surg Lasers Imag Retina* 2016;47(12):1115-1126
- 48 Ju MJ, Heisler M, Wahl D, *et al.* Multiscale sensorless adaptive optics OCT angiography system for *in vivo* human retinal imaging. *J Biomed Opt* 2017;22(12):1-10
- 49 程涛, 郭思成, 王宁, 等. 基于机器学习的激光自适应光学技术研究进展. *中国激光* 2023;50(11):123-141