

基于深度学习技术分析健康人眼底血管图像特征

惠梦雨^{1*}, 石晶琳^{2*}, 俞晓菡¹, 李 舰³, 张 彦⁴, 汤峥丽⁵, 余上海¹, 高 悦¹, 刘 平^{1,6}, 张 华¹

引用: 惠梦雨, 石晶琳, 俞晓菡, 等. 基于深度学习技术分析健康人眼底血管图像特征. 国际眼科杂志, 2024, 24(10): 1542-1550.

基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会中医药科技创新项目 (No.ZYKC201702005)

作者单位: (201203) 中国上海市, 上海中医药大学附属曙光医院¹肝病研究所; ²眼科; ⁵体检中心; ³(330095) 中国江西省南昌市, 江西中科九峰智慧医疗科技有限公司; ⁴(200241) 中国上海市东海职业技术学院; ⁶(201203) 中国上海市, 上海中医药大学交叉科学研究院

*: 惠梦雨和石晶琳对本文贡献一致。

作者简介: 惠梦雨, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 慢性肝病中医证候客观化研究、中医眼科; 石晶琳, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 中医药治疗甲状腺相关眼病的临床研究、中医眼科。

通讯作者: 张华, 女, 博士, 研究员, 硕士研究生导师, 研究方向: 慢性肝病中医证候客观化研究. lnutcmzh@126.com

收稿日期: 2024-04-11 修回日期: 2024-08-28

摘要

目的: 基于深度学习技术分析健康人眼底血管特征, 以期发现眼底动、静脉的正常值范围, 以及性别、年龄、体质量指数(BMI)、血压等生理因素与眼底血管特征间的关系。

方法: 运用专业的眼底照相机拍摄健康人眼底图像, 并采集受试者的血压及化验检查指标。通过改进的 U-Net 模型分割眼底动、静脉血管, 采用计算机视觉技术提取血管颜色、形态及 Haralick 纹理特征。

结果: 共拍摄体检者眼底图像 4 487 例, 筛选出健康且眼底图像清晰者 326 例, 其中男 200 例, 女 126 例。左、右眼以及眼底动、静脉的形态、颜色及纹理特征上存在差异, 血管宽度(width)动脉均值为 1.146、静脉为 1.430, 动静脉比约为 4:5。不同年龄段(21-30、31-40、41-50 岁)健康人眼底动、静脉特征: 与 21-30 岁及 31-40 岁的比, 41-50 岁的动、静脉 idm、f12 特征值以及静脉 asm 值增大, 动、静脉 con、ent、den 特征值以及静脉 sen 值降低。与 21-30 岁比, 31-40 岁的动脉 f12 值增大、静脉 con 值降低(均 $P < 0.05$)。不同性别健康人眼底血管特征: 与男性比, 女性眼底动、静脉的 sav、sva 值、动脉的 curved 以及静脉的 b mean、bsd、var、sen、ent 值均增大, 静脉的 area 值减小(均 $P < 0.05$)。不同程度 BMI 的健康人眼底动、静脉特征无差异(均 $P > 0.05$)。不同程度血压健康人的眼底动脉 area、width, 静脉 con、idm、dva、den 值具有差异(均 $P < 0.05$)。

结论: 健康人左、右眼及眼底动、静脉间特征均有差异, 与性别、年龄及血压等生理因素具有相关性, 具有潜在的微循环标志物的价值。

关键词: 健康人; 眼底图像; 深度学习; 眼底血管(动脉、静脉)

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.10.05

Analysis of image features of fundus blood vessel in healthy human eye based on deep learning techniques

Hui Mengyu^{1*}, Shi Jinglin^{2*}, Yu Xiaohan¹, Li Jian³, Zhang Yan⁴, Tang Zhengli⁵, Yu Shanghai¹, Gao Yue¹, Liu Ping^{1,6}, Zhang Hua¹

Foundation item: Shanghai Municipal Health and Family Planning Commission Chinese Medicine Science and Technology Innovation Program (No.ZYKC201702005)

¹Institute of Hepatology; ²Department of Ophthalmology; ⁵Department of Medical Check-up Center, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; ³JF Healthcare Corp, Nanchang 330095, Jiangxi Province, China; ⁴Shanghai Donghai Vocational and Technical College, Shanghai 200241, China; ⁶Institute of Interdisciplinary Integrative Medicine Research, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

* Co-first authors: Hui Mengyu and Shi Jinglin

Correspondence to: Zhang Hua. Institute of Hepatology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China. lnutcmzh@126.com

Received: 2024-04-11 Accepted: 2024-08-28

Abstract

• **AIM:** To explore the fundus vascular characteristics of healthy individuals based on deep learning techniques, with a view to discovering the range of normal values of the fundus arteries and veins, as well as the relationship between physiological factors, such as gender, age, body mass index (BMI), blood pressure, and fundus vasculature characteristics.

• **METHODS:** Fundus images of healthy people were taken from a professional fundus camera, and the subject's blood pressure and laboratory test was collected. Additionally, the fundus arteries and veins were segmented by the improved U-Net model, and the color, morphology and Haralick texture features of the vessels were extracted from computer vision technology.

• **RESULTS:** A total of 4 487 cases fundus images were taken and 326 cases with healthy and clear fundus images

were screened, including 200 males and 126 females. There were differences in the morphology, color, and textural characteristics of the left and right eyes, as well as of the fundus arterioles and veins, with a mean vessel width (width) of 1.146 in the arteries and 1.430 in the veins, and an arteriovenous ratio about 4:5. Fundus artery and vein characteristics in healthy individuals of different ages (21-30, 31-40, 41-50): compared with the healthy population aged 21-30 and 31-40 years, arterial and venous inverse difference moment (idm), f12 and venous angular second moment (asm) values increased, and arterial and venous contrast (con), entropy (ent), difference entropy (den), and venous sum entropy (sen) values decreased in 41-50 years. Compared with the 21-30 years age group, arterial f12 values increased and venous con values decreased in 31-40 years (all $P < 0.05$). Fundus vascular characteristics of healthy individuals of different sexes: compared with male, fundus arterial and venous sum average (sav), sum variance (sva) values, arterial curved values, and venous b mean, bsd, variance (var), sen, ent values increased in female, while venous area value of female decreased (all $P < 0.05$). There were no statistically significant differences in fundus arteriosus and venous features in healthy subjects with different levels of BMI (all $P > 0.05$). Fundus characteristics of healthy people with different degrees of blood pressure: there were statistically significant differences in fundus arteriosus area, width, and venous con, idm, dva, and den values between the normal blood pressure and high blood pressure groups (all $P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** The characteristics of the left and right eyes as well as the fundus arteries and veins differ in healthy individuals and correlate with physiological factors such as gender, age and blood pressure, which have the value of a potential microcirculation marker.

• **KEYWORDS:** healthy people; fundus image; deep learning; fundus vasculature (arteries, veins)

Citation: Hui MY, Shi JL, Yu XH, et al. Analysis of image features of fundus blood vessel in healthy human eye based on deep learning techniques. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(10):1542-1550.

0 引言

全身多系统疾病会影响眼睛的血液供应,并在眼底血管上有所表现,因此,眼底是微血管病变的观察窗口。眼底结构改变不仅可以用于诊断眼睛本身疾病,并且与许多全身性疾病密切相关,例如心脑血管、血液系统、内分泌系统、肾脏^[1-4]等导致微循环改变的疾病。眼睛也是中医诊断疾病的重要依据,蕴含大量的疾病诊断信息^[5]。伴随着图像处理及人工智能技术的不断发展,已研发了基于深度学习技术的眼底疾病自动检查平台^[6],通过眼底图像分析技术,可以达到筛查^[7]、诊疗^[8]、预测^[9]全身性疾病的目的。然而,对于健康人眼底血管的特征及年龄、性别等生理因素对其的影响,却少有报道。因此,本研究采用眼部图像特征数字化提取技术,对在我院体检中心筛查到的

326例健康人的眼底特征进行分析,旨在为临床医生提供眼底血管的精准计算判定方法、途径,以及不同年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)及血压等健康人的眼底血管特征。

1 对象和方法

1.1 对象 横断面研究。纳入 2019-09/2023-11 在上海中医药大学附属曙光医院体检中心体检,并拍摄过眼底照片的所有志愿者,从中筛选出符合纳入标准的健康人。纳入标准:(1)年龄 21-50 岁;(2)无糖尿病病史,且未服用过降糖药物;空腹血浆血糖 (GLU) < 7.0 mmol/L 或糖化血红蛋白 (HbA1c) $< 6.5\%$ ^[10];(3)无高血压病史且未服用降压药物:收缩压 (SBP) < 140 mmHg 且舒张压 (DBP) < 90 mmHg^[11];(4)无高脂血症病史且未服用降脂药物:血清胆固醇 (TC) < 6.2 mmol/L 和 (或)甘油三酯 (TG) < 2.30 mmol/L^[12];(5)其他如 B 超、生化、血常规、尿常规、心电图等检查无确诊的疾病;(6)眼底图像轮廓清晰、前景和背景区分明显、血管脉络分明;(7)对本研究知情同意。排除标准:(1)排除心、脑、肺、肾、肝等重要脏器疾病状态;(2)合并结膜炎、结膜出血,重度眼部外伤/手术眼,其他感染性眼疾者及眼底疾病者;(3)有深、浅感觉障碍及眼睑肌肉紧张无法拍摄者;(4)必要理化检查信息不全及 (或)眼底图像不清晰者;(5)妊娠及哺乳期妇女;(6)有精神心理疾病不能够配合者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》的基本原则,通过上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会批准后实施 (No.2018-616-45-01),在中国临床试验中心注册 (No.ChiCTR2000037664)。

1.2 方法

1.2.1 人口学及理化检查信息采集 采集受试者基本信息、体格检查及化验检查信息。包括体检日期、编号、姓名、性别、年龄、身高、体质量、血压、BMI 以及肝肾功能、血糖血脂、血、尿常规以及心电图、腹部 (肝、胆、胰、脾、肾) B 超、胸部 CT 等,所有数据均在体检中心获得。

1.2.2 分组 考虑到年龄等不同生理因素对眼底血管的影响,故除性别外,又根据患者年龄、BMI 及血压进行分组。(1)年龄段:以每 10 岁为一年龄段分组,分为 21-30、31-40、41-50 岁共 3 组;(2) BMI:据文献报道: BMI ≥ 24 kg/m²者患高血压的危险是 BMI 正常者 (BMI = 18.5-23.9 kg/m²) 的 3-4 倍,患糖尿病的危险是 BMI 正常者的 2-3 倍^[13],故本研究按偏低者 (BMI < 18.5 kg/m²)、正常者 (BMI = 18.5-23.9 kg/m²) 及超重/肥胖者 (BMI ≥ 24 kg/m²) 分为 3 组;(3) 血压:按血压高低进行分类, SBP < 130 mmHg 且 DBP < 80 mmHg, SBP 130-139 mmHg/DBP 80-89 mmHg 共 2 组 [(自 1999 年 WHO/ISH 高血压防治指南将高血压诊断标准修改为血压 $\geq 140/90$ mmHg^[14]; JNC-7 指南^[15]明确提出了正常高值血压 (prehypertension, PHT) 的概念,又称高血压前期,指血压水平处于正常血压和高血压之间, SBP 为 120-139 mmHg 或 DBP 为 80-89 mmHg; 2017 年美国高血压管理指南^[16]将高血压的诊断标准定义为血压 $\geq 130/80$ mmHg,但未得到世界各国专家学者的认同)]。

1.2.3 眼底图像采集与血管分割及特征提取

1.2.3.1 图像采集 使用数字眼底照相机,由经过培训的

专业研究人员在日间充足、柔和的自然光线下进行,将照相机光学体远距离正对患者瞳孔,获得以视盘、黄斑中线三分位的图像,分别采集左、右眼部图像。选用两种储存模式储存图像数据,一种是原始分辨率,用于人工复核及诊断,另一种是机器学习所使用的数字化矩阵,按照 512×512×3 的分辨率储存,供模型调用。

1.2.3.2 眼底图像的处理 (1) 预处理:将原始图像(2 584×1 981 像素)处理为 565×584 分辨率的图像;(2) 动/静脉标注及分割:使用 python 加上 PyTorch,通过 Label Studio 手工标注动脉及静脉各 40 例(经眼科专业医师确认)后训练 LadderNet 模型^[17](图 1),用于分割眼底血管。使用公共数据集 DRIVE 进行模型训练和性能评估,最后对采集的数据实现动、静脉分割(图 2)。

1.2.3.3 特征提取及意义 基于课题组前期工作,分别对采用机器学习方法分割出的眼底动、静脉血管进行特征提取,主要包括形态特征如血管总面积(area)、平均宽度(width)、细小分支比例(smallrate)、弯曲程度(curved)及细小分支的弯曲程度(smallcurved),颜色特征如颜色强度均值(b mean)、方差(bsd)等,以及采用 Haralick 定义的 GLCM 描述的同质度(inverse difference moment, idm)、对比度(contrast, con)、熵(entropy, ent)、角二阶矩(angular second moment, asm)、相关性(correlation, cor)、方差(variance, var)、和平均值(sum average, sav)、和方差(sum variance, sva)、差分方差(difference variance, dva)、和熵(sum entropy, sen)、差分熵(difference entropy, den)、相关性的信息量“f12”、相关性的信息度量“f13”等 13 个纹理特征^[18]。

统计学分析:采用统计学软件 SPSS25.0 进行统计分析。计量资料符合正态分布用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,左、右眼底特征及眼底动、静脉间特征比较采用配对样本 *t* 检验,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;使用协方差分析校正混杂因素,多组间比较采用方差分析,进一步组间多重比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料用例数(%)描述,组间比较采用卡方检验。采用 Pearson 相关性分析血管特征与生理因素间的关系,相关性热图绘制采用 R4.1.3。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 选取上海中医药大学附属曙光医院体检

中心体检志愿者眼底图像共 4 487 例,剔除不符合纳入标准 4 161 例,最终纳入健康人眼底 326 例(筛选流程图 3),其中男 200 例,女 126 例;BMI<18.5 kg/m² 21 例, BMI 18.5-23.9 kg/m² 219 例, BMI ≥24 kg/m² 86 例;SBP<130 mmHg 且 DBP<80 mmHg 243 例, SBP 130-139 mmHg 或 DBP 80-89 mmHg 83 例。男性的 BMI、SBP、DBP 均值显著高于女性,差异具有统计学意义(均 P<0.001,表 1)。3 个年龄段的 BMI、SBP、DBP 比较差异有统计学意义(均 P<0.05,表 2),伴随年龄增长而增加。不同程度 BMI 的性别构成比、年龄及 SBP 比较差异具有统计学意义(均 P<0.05,表 3)。不同程度血压组的性别、年龄、BMI 比较差异具有统计学意义(均 P<0.001,表 4),高血压高值组的年龄、BMI 均明显大于血压正常范围组,且以男性居多。

2.2 眼底血管特征分析

2.2.1 左右眼间眼底血管特征比较 共纳入 326 例健康受试者眼底图像,其中包括左眼眼底图像 289 例,右眼眼底图像 310 例,左右眼均具有眼底图像 271 例,对 271 例左右眼均具有图像进行对比分析。动脉:左右眼间 width、smallrate、curved、bsd、idm、ent、asm、cor、var、sen、den、f12、f13 比较,差异有统计学意义(均 P<0.05,表 5)。静脉:左右眼间 area、smallrate、bsd、ent、asm、cor、var、sen、f12、f13 比较,差异有统计学意义(均 P<0.05,表 6)。根据左右两眼间眼底动、静脉血管特征比较结果,发现两眼间在大多数参数上均存在差异。而本研究部分受试者因图像质量因素,仅选取了单眼(左眼/右眼)的图像,故后续血管特征分析将有双眼图像的眼底血管特征选取了其均值来计算。

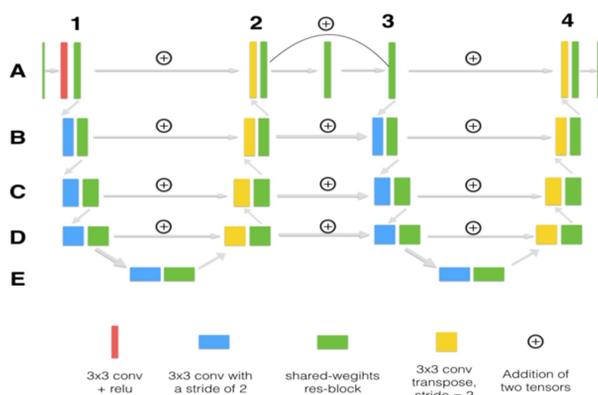


图 1 LadderNet 模型架构。

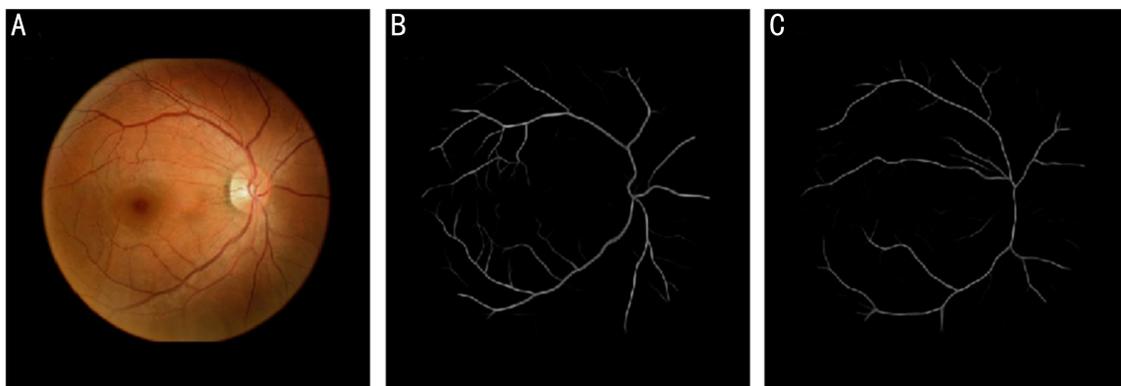


图 2 眼底动、静脉分割 A:眼底血管;B:分割的静脉;C:分割的动脉。

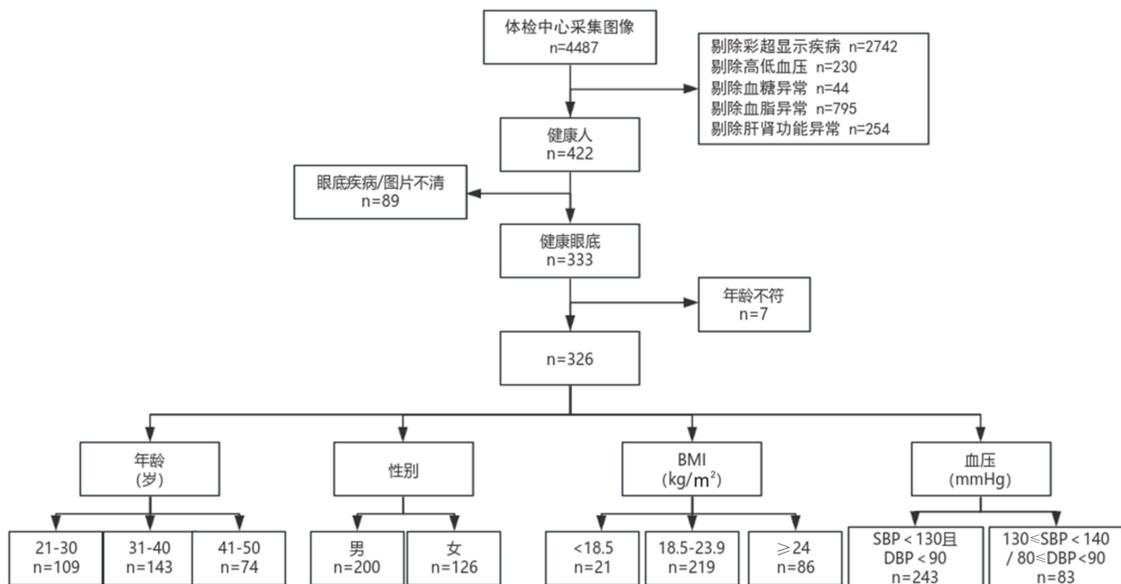


图3 健康志愿者筛选流程图。

表1 性别间生理因素分析

性别	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)
男	200	34.91±0.47	22.89±0.19	119.14±0.75	73.31±0.58
女	126	33.86±0.62	21.39±0.23	111.52±0.95	69.55±0.70
<i>t</i>		1.373	5.099	6.336	4.074
<i>P</i>		0.171	<0.001	<0.001	<0.001

表2 不同年龄段间生理因素分析

年龄(岁)	例数	性别(例,%)		BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	SBP($\bar{x}\pm s$, mmHg)	DBP($\bar{x}\pm s$, mmHg)
		男	女			
21-30	109	57(52.3)	52(47.7)	21.84±0.27 ^a	113.97±1.01 ^a	69.79±0.69 ^a
31-40	143	96(67.1)	47(32.9)	22.17±0.23 ^a	115.98±0.96 ^a	71.92±0.71 ^a
41-50	74	47(63.5)	27(36.5)	23.29±0.26	119.88±1.25	74.76±1.01
χ^2/t		5.933		6.996	6.380	8.254
<i>P</i>		0.051		0.001	0.002	<0.001

注:^a*P*<0.05 vs 41-50岁。

表3 不同程度BMI间生理因素分析

BMI(kg/m ²)	例数	性别(例,%)		年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	SBP($\bar{x}\pm s$, mmHg)	DBP($\bar{x}\pm s$, mmHg)
		男	女			
<18.5	21	10(47.6)	11(52.4)	31.05±1.15	111.95±2.54	70.95±1.14
18.5-23.9	219	124(56.6)	95(43.4)	34.23±0.45	115.47±0.76	71.61±0.58
≥24	86	66(76.7)	20(23.3)	36.03±0.76	119.06±1.11	72.7±0.90
χ^2/t		12.33		5.275	4.885	0.663
<i>P</i>		0.002		0.006	0.008	0.516

表4 不同程度血压间生理因素分析

血压(mmHg)	例数	性别(例,%)		年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)
		男	女		
SBP<130且DBP<80	243	135(55.6)	108(44.4)	33.68±0.42	21.97±0.17
SBP 130-139/DBP 80-89	83	65(78.3)	18(21.7)	36.92±0.76	23.32±0.27
χ^2/t				13.513	-3.850
<i>P</i>				<0.001	<0.001

2.2.2 眼底动脉与静脉特征比较 形态特征:动、静脉血管 area、width、smallrate、curved、smallcurved 比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.001$,表7)。动脉 width 均值为 1.146、静脉 width 均值为 1.430,动静脉比(arteriole-to-venule ratio, AVR)约为 4:5。颜色特征:动、静脉血管 b mean、bsd 两个变量比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.001$,表8)。纹理特征:动、静脉血管 idm、con、ent、asm、cor、var、sav、sva、sen、dva、den、f12、f13 比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.001$,表9)。

2.3 眼底血管特征与生理特性的相关性探索

2.3.1 眼底血管特征与生理特性的相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示,健康人的年龄、性别、BMI、SBP、DBP

等生理因素变化均与眼底动、静脉血管特征相关(均 $P < 0.05$),见图4。

2.3.2 不同年龄段间眼底血管特征差异 将性别、BMI、SBP、DBP 作为协变量,对 21-30、31-40、41-50 岁三组不同年龄段健康人眼底血管特征进行协方差分析,结果显示,21-30、31-40、41-50 岁三组年龄段间眼底动、静脉 con、idm、ent、den、f12,眼底静脉 asm、sen 特征值差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。不同年龄段间两两比较发现,与 21-30 岁及 31-40 岁比,41-50 岁的动、静脉 idm、f12 特征值增大,con、ent、den 特征值降低,静脉 asm 特征值增大、sen 特征值降低;与 21-30 岁比,31-40 岁的动脉 f12 值增大,静脉 con 值降低(均 $P < 0.05$),见表 10。

表 5 左右眼间眼底动脉特征比较

									$\bar{x} \pm s$
眼别	眼数	width	smallrate	curved	bsd	idm	ent	asm	
左眼	271	1.144±0.0029	0.131±0.0028	0.921±0.0048	0.082±0.0013	0.812±0.0022	1.230±0.0099	0.124±0.0025	
右眼	271	1.151±0.0031	0.116±0.003	0.893±0.007	0.103±0.0014	0.807±0.0021	1.336±0.0095	0.102±0.0022	
<i>t</i>		-2.132	4.085	3.515	-12.340	2.089	-8.920	7.509	
<i>P</i>		0.034	<0.001	0.001	<0.001	0.038	<0.001	<0.001	
眼别	眼数	cor	var	sen	den	f12	f13		
左眼	271	0.884±0.0025	9.320±0.2381	1.085±0.0081	0.315±0.0025	0.514±0.0033	0.731±0.0033		
右眼	271	0.912±0.0021	13.481±0.2863	1.185±0.0079	0.321±0.0024	0.554±0.0029	0.775±0.0029		
<i>t</i>		-9.824	-12.809	-9.977	-2.437	-11.205	-11.257		
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.015	<0.001	<0.001		

表 6 左右眼间眼底静脉特征分析

							$\bar{x} \pm s$
眼别	眼数	area	smallrate	bsd	ent	asm	
左眼	271	0.019±0.0003	0.090±0.0023	0.101±0.0014	1.403±0.0098	0.088±0.002	
右眼	271	0.019±0.0002	0.079±0.0022	0.118±0.0012	1.478±0.0081	0.076±0.0015	
<i>t</i>		-2.497	3.888	-10.846	-6.969	5.052	
<i>P</i>		0.013	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
眼别	眼数	cor	var	sen	f12	f13	
左眼	271	0.905±0.0025	12.645±0.284	1.203±0.0077	0.491±0.0036	0.753±0.0033	
右眼	271	0.921±0.0021	16.616±0.2854	1.279±0.0064	0.524±0.0033	0.785±0.0027	
<i>t</i>		-5.998	-11.64	-8.522	-8.688	-9.003	
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

表 7 眼底动、静脉形态特征比较

							$\bar{x} \pm s$
血管	例数	area	width	smallrate	curved	smallcurved	
动脉	326	0.017±0.0001	1.146±0.0023	0.123±0.0021	0.905±0.0045	0.985±0.0007	
静脉	326	0.019±0.0002	1.430±0.0039	0.084±0.0016	0.861±0.0063	0.981±0.0009	
<i>t</i>		-9.396	-86.226	15.639	6.061	3.895	
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

表 8 眼底动、静脉颜色特征比较

				$\bar{x} \pm s$
血管	例数	b mean	bsd	
动脉	326	0.583±0.0033	0.092±0.001	
静脉	326	0.54±0.0033	0.109±0.001	
<i>t</i>		39.199	-21.741	
<i>P</i>		<0.001	<0.001	

表 9 眼底动、静脉纹理特征比较

$\bar{x} \pm s$

血管	例数	idm	con	ent	asm	cor	var	sav
动脉	326	0.809±0.0017	0.469±0.0065	1.284±0.0073	0.112±0.0017	0.897±0.0019	11.360±0.2078	37.272±0.2063
静脉	326	0.763±0.0019	0.644±0.0089	1.442±0.0068	0.082±0.0013	0.913±0.0017	14.595±0.2291	34.546±0.2059
<i>t</i>		53.561	-39.26	-29.123	23.216	-8.568	-19.498	39.288
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

血管	例数	sva	sen	dva	den	f12	f13
动脉	326	1389.111±15.8296	1.136±0.0060	0.469±0.0065	0.319±0.0019	0.534±0.0026	0.753±0.0025
静脉	326	1196.050±14.9607	1.241±0.0053	0.644±0.0089	0.365±0.0020	0.507±0.0027	0.769±0.0023
<i>t</i>		38.287	-21.288	-39.26	-49.175	13.089	-6.969
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 10 不同年龄段间眼底血管特征差异分析

$\bar{x} \pm s$

眼底血管特征	21-30 岁 (n=109)	31-40 岁 (n=143)	41-50 岁 (n=74)	MS	F	P
动脉特征						
con	0.497±0.011 ^a	0.475±0.010 ^a	0.416±0.014	0.140	10.902	<0.001
idm	0.802±0.003 ^a	0.807±0.002 ^a	0.824±0.004	0.011	12.265	<0.001
ent	1.293±0.013 ^a	1.296±0.011 ^a	1.248±0.015	0.057	3.438	0.033
den	0.326±0.003 ^a	0.321±0.003 ^a	0.303±0.004	0.012	10.683	<0.001
f12	0.522±0.004 ^{a,c}	0.535±0.004 ^a	0.549±0.006	0.014	6.775	0.001
静脉特征						
asm	0.078±0.022 ^a	0.079±0.023 ^a	0.092±0.003	0.004	7.906	<0.001
con	0.694±0.015 ^{a,c}	0.652±0.013 ^a	0.553±0.018	0.410	18.023	<0.001
idm	0.753±0.003 ^a	0.760±0.003 ^a	0.783±0.004	0.019	18.596	<0.001
sen	1.251±0.009 ^a	1.250±0.008 ^a	1.212±0.011	0.039	4.326	0.014
ent	1.463±0.012 ^a	1.453±0.010 ^a	1.387±0.014	0.132	9.431	<0.001
den	0.376±0.003 ^a	0.368±0.003 ^a	0.344±0.004	0.021	18.264	<0.001
f12	0.498±0.005 ^a	0.505±0.004 ^a	0.523±0.006	0.013	5.381	0.005

注:将性别、BMI、SBP、DBP 作为协变量,^a*P*<0.05 vs 41-50 岁;^c*P*<0.05 vs 31-40 岁。

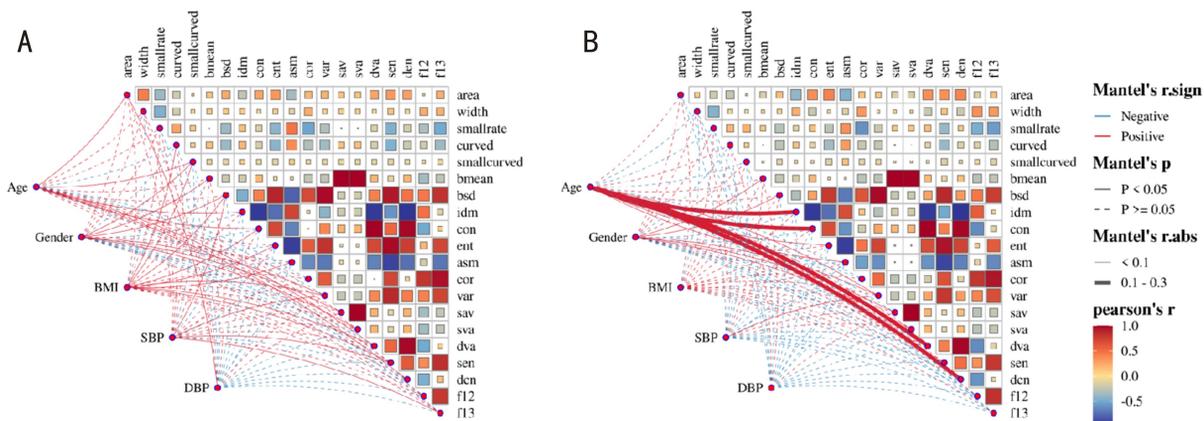


图 4 眼底血管特征与健康人生理因素相关性分析 A:眼底动脉特征与生理学特征相关性分析;B:眼底静脉特征与生理学特征相关性分析。

2.3.3 不同性别间眼底血管特征差异 将年龄、BMI、SBP、DBP 作为协变量,对不同性别进行协方差分析,结果显示:与男性比较,女性眼底动、静脉的 sav、sva 值、动脉的 curved 以及静脉的 b mean、bsd、var、sen、ent 值均增大,静脉的 area 值减小,差异有统计学意义(均 *P*<0.05,表 11)。

2.3.4 不同程度 BMI 间眼底血管特征分析 将年龄、性别、SBP、DBP 作为协变量,对不同程度 BMI 进行协方差分

析,结果显示:不同程度 BMI 在眼底动、静脉血管特征差异无统计学意义(均 *P*>0.05)。

2.3.5 不同程度血压间眼底血管特征分析 将年龄、性别、BMI 作为协变量,对不同程度血压进行协方差分析,结果显示:SBP<130 mmHg 且 DBP<80 mmHg 与 SBP 130-139 mmHg/DBP 80-89 mmHg 在眼底动脉 area、width,眼底静脉 con、idm、dva、den 差异有统计学意义(均 *P*<0.05),见表 12。

表 11 性别与眼底动静脉特征的关系分析

眼底血管特征			MS	F	P	$\bar{x} \pm s$
	男 (n=200)	女 (n=126)				
动脉特征						
curved	0.895±0.006	0.920±0.008	0.038	5.934	0.015	
sav	36.911±0.270	37.845±0.346	57.363	4.209	0.041	
sva	1356.534±20.678	1440.82±26.532	467350.153	5.835	0.016	
静脉特征						
area	0.019±0.0002	0.018±0.0003	0.0001	9.009	0.003	
b mean	0.533±0.004	0.551±0.006	0.021	6.010	0.015	
bsd	0.107±0.001	0.114±0.002	0.003	9.748	0.002	
var	13.928±0.292	15.655±0.375	194.027	12.206	0.001	
sav	34.101±0.269	35.252±0.346	86.068	6.360	0.012	
sva	1158.404±19.543	1255.805±25.109	617010.659	8.666	0.003	
sen	1.232±0.007	1.256±0.009	0.037	4.146	0.043	
ent	1.429±0.009	1.461±0.011	0.067	4.767	0.030	

注:将年龄、BMI、SBP、DBP 作为协变量。

表 12 不同程度血压间眼底动静脉特征比较

眼底血管特征			MS	F	P	$\bar{x} \pm s$
	SBP<130 mmHg 且 DBP<80 mmHg (n=243)	SBP 130-139 mmHg/ DBP 80-89 mmHg (n=83)				
动脉特征						
area	0.017±0.002	0.016±0.002	0.00003	7.640	0.006	
width	1.132±0.005	1.151±0.003	0.020	12.129	0.001	
静脉特征						
con	0.632±0.01	0.677±0.017	0.110	4.886	0.028	
idm	0.766±0.002	0.755±0.004	0.006	6.195	0.013	
dva	0.632±0.010	0.677±0.017	0.110	4.886	0.028	
den	0.362±0.002	0.373±0.004	0.006	5.64	0.018	

注:将年龄、性别、BMI 作为协变量。

3 讨论

眼睛是人体唯一可以无损伤地观测人体内微血管的器官,是全身微循环系统的一个重要组成部分。眼底血管改变不仅可以诊断如视网膜血管阻塞^[19]、年龄相关性黄斑变性^[20]等眼睛本身病变,亦与内分泌、心脑血管疾病等全身疾病相关,课题组前期亦发现其与肝硬化、脂肪肝等慢性肝病相关^[18,21]。

正常眼底(视网膜)血管是直的或轻微弯曲的,血管壁光滑,新生血管和血流量增加均可导致迂曲、扩张,而血管痉挛和血管壁增厚会使管腔变窄。随着现代医疗和科技的发展,通过眼底照相可以观察到视杯、视盘沿、视网膜血管和黄斑区,不仅能够发现眼科疾病,也能在一定程度上反映出其他器官的改变^[22]。已有文献^[23-25]报道能够实现视网膜血管形态学几何参数(弯曲度、管径、分形维数)的测量,这些参数常被用作视网膜疾病、心脑血管疾病的指标^[26]。大量流行病学数据表明,视网膜血管口径的变化(如视网膜小动脉变窄和小静脉变宽/扩张)与经典的心血管危险因素(如血压和糖尿病)和亚临床血管疾病(如颈动脉粥样硬化和动脉硬化)的存在和预测随后的临床心血管事件(如冠心病、中风)有关^[27]。因此,为了

更准确识别眼底血管的变化对疾病的诊断价值,准确掌握健康人眼底血管特征及其生理因素影响与变化是提高疾病辨识率的前提。

基于多层深度卷积神经网络学习的人工智能诊断系统对于绝大多数眼底疾病可以达到较高的敏感性和特异性,适用于眼底疾病的筛查工作^[28]。深度学习中的 LadderNet 模型是基于 U-Net 的多分支卷积神经网络,在医学图像分割方面具有出色性能,因此,本研究采用 LadderNet 模型对 326 例健康眼底的视网膜动静脉进行分割,发现正常状态下动静脉间在眼底各个特征中均具有显著差异($P<0.001$),因此疾病状态下观察视网膜血管的变化不能仅依赖整体特征,也应关注动、静脉各自的改变。其中形态特征中反映动脉较静脉稀疏但弯曲程度更重、细小分支多于静脉且扭曲程度也甚于静脉;动脉比静脉平均宽度细,动脉 width 均值为 1.146、静脉 width 均值为 1.430,AVR 为 4:5,而 AVR 正常值在临床应用为 2:3,有研究通过鹰瞳 Airdoc 自动分析软件测量 AVR=0.73,而视网膜动脉硬化化的 AVR=0.63^[29]。通过大数据的深度学习,可以快速准确提取视网膜血管及病变的量化指标,提供初步诊断结果,避免影像诊断过于依赖人的主观意识,容易发生误

判,从而提高诊疗效率。

视网膜血管的形态学特征受多种因素影响,其自身的人群特征及其影响因素是此类研究的重要基础。眼底视网膜会随着年龄的增长出现相应生理结构方面的改变^[30],随着年龄变大,视网膜动静脉弯曲度增加,动静脉管径、分形维数变小^[31]。本研究采用 Haralick 定义 GLCM 描述的纹理特征分析,与常规影像相比不依赖于影像医师的主观因素及临床经验,是医学影像分析中常用的特征形式^[32-33],本研究发现,随年龄增加,动、静脉图像纹理灰度均匀性增大,局部灰度差别降低,图像对比度减小,图像的视觉效果清晰度下降,纹理复杂性降低,与研究^[34]一致。女性与男性相比,其眼底动脉弯曲度增大,静脉血管总面积下降、颜色强度增强,动静脉图像纹理灰度均匀性上升,静脉图像纹理复杂性增加,魏串串等^[35]对 40 岁及以上中老年人视网膜血管的弯曲度及其人群分布特征研究同样发现,男性的视网膜动脉弯曲度较女性稍小。并且本研究发现血压高值较正常值动脉总面积减小、平均宽度增加,眼底静脉图像对比度增加,纹理均匀性降低,复杂性增加,研究发现视网膜动脉弯曲度随着血压升高而增大,动脉管径随着血压升高而缩小^[36],为视网膜血管测量纳入视网膜和全身性疾病的临床试验中作为生物标记测量提供可靠依据。

综上所述,随着年龄、血压的升高,会出现微血管改变,且女性更容易出现眼底血管改变,但具体机制未明。因目前收集的样本量有限,即从日常体检人群中,很难筛选到不同年龄段符合健康标准的人(4 487 例中仅筛到 326 例),尤其是老年健康人尤其少,因此,本研究纳入的年龄范围比较窄,没能真正实现对不同年龄段的分层分析,或是通过计算机建模发现血管容易发生变化的自然年龄分层,今后还需进一步开展多中心大样本的临床研究对所得的结果加以验证。

参考文献

[1] Wu ZY, Yu SQ, Kang XP, et al. Association of visceral adiposity index with incident nephropathy and retinopathy: a cohort study in the diabetic population. *Cardiovasc Diabetol*, 2022,21(1):32.

[2] 麦洁英, 廖敏华, 黎红. 眼底血管变化与原发性高血压分期和危险分层及心脏功能的关系研究. *重庆医学*, 2017,46(10):1358-1359,1362.

[3] 王曼丽, 李博, 张瑞瑞, 等. 免散瞳眼底照相联合人工智能糖尿病视网膜病变筛查系统在内分泌科的应用价值. *中国糖尿病杂志*, 2022,30(11):808-811.

[4] 尹丽荣. 血液系统疾病的眼底改变. *中华血液学杂志*, 2001,22(12):668-669.

[5] 朱会明, 贾微, 刘平, 等. 传统目诊理论及技术的现代应用与发展. *中华中医药杂志*, 2018,33(2):635-637.

[6] Cen LP, Ji J, Lin JW, et al. Automatic detection of 39 fundus diseases and conditions in retinal photographs using deep neural networks. *Nat Commun*, 2021,12(1):4828.

[7] Xiao W, Huang X, Wang JH, et al. Screening and identifying hepatobiliary diseases through deep learning using ocular images: a

prospective, multicentre study. *Lancet Digit Health*, 2021,3(2):e88-e97.

[8] 吴梦婷, 董婷, 赵晨玲, 等. 基于数字化目诊信息探讨肝豆灵联合短期驱铜治疗对肝豆状核变性肝型患者的临床疗效. *中国实验方剂学杂志*, 2022,28(23):103-109.

[9] 卓缘圆, 于海波, 黄杏贤, 等. 结合眼底血管特征研究 2 种中医证型缺血性中风患者的 2 年期复发风险. *南京中医药大学学报*, 2021,37(6):853-859.

[10] 许琳. 糖尿病的形成机理(病因)及其临床诊断标准. *基因组学与应用生物学*, 2021,40(3):1426-1429.

[11] 《中国高血压防治指南》修订委员会. *中国高血压防治指南 2018 年修订版*. 心脑血管病防治, 2019,19(1):1-44.

[12] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. *中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)*. *中国循环杂志*, 2016,31(10):937-953.

[13] 中国肥胖问题工作组. *中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(节录)*. *营养学报*, 2004,26(1):1-4.

[14] Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, et al. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization. *Clin Exp Hypertens*, 1999,21(5-6):1009-1060.

[15] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 2003,289(19):2560-2572.

[16] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, 2018,71(6):e13-e115.

[17] Zhuang JT. LadderNet: Multi-path networks based on U-Net for medical image segmentation. 2018. <https://arxiv.org/abs/1810.07810v4>

[18] 俞晓菡, 余上海, 惠梦雨, 等. 湿热内蕴证、肝郁脾虚证非酒精性脂肪性肝病患者眼底图像特征分析. *上海中医药杂志*, 2023,57(2):94-100.

[19] Ren X, Feng W, Ran R, et al. Artificial intelligence to distinguish retinal vein occlusion patients using color fundus photographs. *Eye (Lond)*, 2023,37(10):2026-2032.

[20] 吴星伟, 谢立科, 唐由之, 等. 国际中医临床实践指南 年龄相关性黄斑变性(2021-12-14). *世界中医药*, 2022,17(16):2229-2234.

[21] 高悦, 余上海, 赵超群, 等. 123 例肝硬化患者眼底血管变化观察与分析. *中国中医眼科杂志*, 2021,31(8):553-560.

[22] 蒋鹏飞, 李翔, 彭清华, 等. 眼底血管病理学改变特征研究. *国际眼科杂志*, 2019,19(3):393-397.

[23] Cheung CY, Hsu W, Lee ML, et al. A new method to measure peripheral retinal vascular caliber over an extended area. *Microcirculation*, 2010,17(7):495-503.

[24] Liew G, Wang JJ, Cheung N, et al. The retinal vasculature as a fractal: methodology, reliability, and relationship to blood pressure. *Ophthalmology*, 2008,115(11):1951-1956.

[25] Perez-Rovira A, MacGillivray T, Trucco E, et al. VAMPIRE:

Vessel assessment and measurement platform for images of the REtina. 2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. August 30 - September 3, 2011, Boston, MA. IEEE, 2011:3391-3394.

[26] Gao Y, Xu LJ, He N, et al. A narrative review of retinal vascular parameters and the applications (Part I): Measuring methods. *Brain Circ*, 2023,9(3):121-128.

[27] Cheung CY, Xu DJ, Cheng CY, et al. A deep-learning system for the assessment of cardiovascular disease risk *via* the measurement of retinal-vessel calibre. *Nat Biomed Eng*, 2021,5(6):498-508.

[28] 陈婷丽,王静,袁非. 基于深度学习的眼底疾病筛查诊断系统的初步研究. *国际眼科杂志*, 2020,20(8):1452-1455.

[29] 张锐,周颖,钟勇. 人工智能辅助分析冠状动脉钙化积分与视网膜动脉硬化化的相关性. *中国动脉硬化杂志*, 2024,32(8):690-696.

[30] 陈慧慧,唐罗生. 视网膜的年龄相关性改变. *国际眼科杂志*, 2004,4(4):680-684.

[31] 裴利,蹇文渊,罗圆,等. 健康人视网膜血管参数变化研究. *眼科新进展*, 2019,39(12):1129-1132.

[32] Zhou W, Zhang LJ, Wang KX, et al. Malignancy characterization of hepatocellular carcinomas based on texture analysis of contrast-enhanced MR images. *J Magn Reson Imaging*, 2017,45(5):1476-1484.

[33] 马霄虹,朱永健,王爽,等. 增强MRI纹理分析术前预测原发性肝细胞肝癌微血管侵犯的价值. *中华放射学杂志*, 2018,52(5):327-332.

[34] Che Azemin MZ, Kumar DK, Wong TY, et al. Robust methodology for fractal analysis of the retinal vasculature. *IEEE Trans Med Imag*, 2011,30(2):243-250.

[35] 魏串串,刘雪,王爽,等. 40岁以上中老年人视网膜血管弯曲度的横断面调查——北京眼病研究. *眼科*, 2021,30(2):97-101.

[36] Tapp RJ, Owen CG, Barman SA, et al. Associations of retinal microvascular diameters and tortuosity with blood pressure and arterial stiffness: United Kingdom biobank. *Hypertension*, 2019,74(6):1383-1390.

国际眼科杂志中文版(IES)近5年影响因子趋势图

