

· 临床研究 ·

基于人工智能自动分析技术的视网膜血管形态参数测量及特征分析

史绪晗¹ 董力¹ 邵蕾¹ 凌赛广² 董洲² 牛莹² 张瑞恒¹ 周文达¹ 魏文斌¹¹首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 眼内肿瘤诊治研究北京市重点实验室 北京市眼科学与视觉科学重点实验室 医学人工智能研究与验证工信部重点实验室, 北京 100730; ²依未科技(北京)有限公司, 北京 100085

通信作者: 魏文斌, Email: weiwenbintr@163.com

【摘要】 目的 基于人工智能技术对视网膜血管形态学参数进行全自动定量测量, 分析我国北方 50 岁以上人群视网膜血管参数及分布特征。方法 采用横断面研究方法, 纳入 2011 年 1 月至 2021 年 12 月就诊于北京同仁医院的 50 岁以上无眼底病的患者 1 842 例, 对纳入的受试者进行标准化问卷调查、抽血和眼科检查; 收集各受试者任意一眼以视盘为中心的彩色眼底照片, 采用基于深度学习的语义分割网络 ResNet101-Unet 构建血管分割模型, 进行全自动视网膜血管参数定量测量, 主要测量指标包括视网膜血管分支夹角、血管分形维数、血管平均管径和血管平均弯曲度。比较不同性别间各视网膜参数的差异。采用多元线性回归分析法分析最佳矫正视力、眼压、眼轴长度等眼部因素和性别、年龄、高血压、糖尿病、心血管疾病等全身因素是否是各视网膜血管参数的影响因素。结果 模型对于血管分割和视盘分割的准确度均高于 0.95。1 842 例受试者血管分支夹角为 $(51.023 \pm 11.623)^\circ$; 血管分形维数为 $1.573 (1.542, 1.592)$; 血管平均管径为 $64.124 (60.814, 69.053) \mu\text{m}$; 血管平均弯曲度为 $(0.001\ 062 \pm 0.000\ 165)^\circ$ 。男性血管分支夹角大于女性, 血管平均管径和血管平均弯曲度小于女性, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。全身因素多元线性回归分析结果显示, 患有心血管疾病的人群较无心血管疾病的人群血管平均管径增大 $1.142 \mu\text{m} (B = 1.142, P = 0.029, 95\% \text{ CI}: 0.116 \sim 2.167)$; 血管平均弯曲度与高血压 $(B = 3.053 \times 10^{-5}, P = 0.002, 95\% \text{ CI}: 1.167 \times 10^{-5} \sim 4.934 \times 10^{-5})$ 和饮酒量 $(B = 1.036 \times 10^{-5}, P = 0.014, 95\% \text{ CI}: 0.211 \times 10^{-5} \sim 1.860 \times 10^{-5})$ 呈正相关, 与高脂血症呈负相关 $(B = -2.422 \times 10^{-5}, P = 0.015, 95\% \text{ CI}: -4.382 \times 10^{-5} \sim -0.462 \times 10^{-5})$ 。眼部因素多元线性回归分析结果显示, 眼轴长度每增加 1 mm, 血管分形维数减小 $0.004 (B = -0.004, P < 0.001, 95\% \text{ CI}: -0.006 \sim -0.002)$, 血管平均管径减小 $0.266 \mu\text{m} (B = -0.266, P = 0.037, 95\% \text{ CI}: -0.516 \sim -0.016)$, 血管平均弯曲度减小 $-2.45 \times 10^{-5} (B = -2.45 \times 10^{-5}, P < 0.001, 95\% \text{ CI}: -0.313 \times 10^{-5} \sim -0.177 \times 10^{-5})$ 。BCVA 每增加 1.0, 血管分支夹角增大 $3.992^\circ (B = 3.992, P = 0.004, 95\% \text{ CI}: 1.283 \sim 6.702)$, 血管分形维数增大 $0.090 (B = 0.090, P < 0.001, 95\% \text{ CI}: 0.078 \sim 0.102)$, 血管平均管径减小 $14.813 \mu\text{m} (B = -14.813, P < 0.001, 95\% \text{ CI}: -16.474 \sim -13.153)$ 。结论 成功构建视网膜血管分割模型。视网膜血管参数与性别、年龄、系统性疾病和眼部因素存在关联。

【关键词】 视网膜血管; 眼底照相; 形态学参数; 人工智能

基金项目: 国家自然科学基金(82141128); 首都卫生发展科研专项(2020-1-2052); 北京市科委科技计划项目(Z201100005520045、Z181100001818003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220715-00326

Measurement and characterization of retinal vascular morphology parameters based on artificial intelligence automated analysis technologyShi Xuhan¹, Dong Li¹, Shao Lei¹, Ling Saiguang², Dong Zhou², Niu Ying², Zhang Ruiheng¹, Zhou Wenda¹, Wei Wenbin¹¹Beijing Tongren Eye Center, Beijing Key Laboratory of Intraocular Tumor Diagnosis and Treatment, Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Lab, Medical Artificial Intelligence Research and Verification Key Laboratory of the Ministry of Industry and Information Technology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China; ²EVision Technology (Beijing) Co. LTD, Beijing 100085, China

Corresponding author: Wei Wenbin, Email: weiwenbintr@163.com

【Abstract】 Objective To analyze retinal vascular parameters and distribution characteristics in Chinese

population via the fully automated quantitative measurement of retinal vascular morphological parameters based on artificial intelligence technology. **Methods** A cross-sectional study was performed. A total of 1 842 patients without fundus diseases who visited Beijing Tongren Hospital from January 2011 to December 2021 were included. Standardized questionnaires, blood draws and ophthalmologic examinations of enrolled subjects were conducted. Color fundus photographs centered on the optic disk of one eye of patients were collected, and a deep learning-based semantic segmentation network ResNet101-Unet was used to construct a vascular segmentation model for fully automated quantitative measurement of retinal vascular parameters. The main measurement indexes included retinal vascular branching angle, vascular fractal dimension, average vascular caliber, and average vascular tortuosity. To compare different retinal parameters between sexes, the correlation between the above parameters and ocular factors such as best corrected visual acuity, intraocular pressure, and axial length, as well as systemic factors such as sex, age, hypertension, diabetes mellitus, and cardiovascular disease was analyzed. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University (No. 20001220). Written informed consent was obtained from each subject. **Results** The model established in this study achieved an accuracy over 0.95 for both vascular and optic disk segmentation. The vascular branching angle, vascular fractal dimension, average vascular caliber, and average vascular tortuosity were (51.023 ± 11.623) $^{\circ}$, $1.573(1.542, 1.592)$, $64.124(60.814, 69.053)$ μm , (0.001062 ± 0.000165) $^{\circ}$, respectively. Compared with females, males had larger vascular branching angle, smaller average vascular caliber and smaller vascular tortuosity, and the differences were statistically significant (all at $P < 0.05$). The average vascular caliber increased by $1.142 \mu\text{m}$ in people with cardiovascular disease compared to people without cardiovascular disease ($B = 1.142$, $P = 0.029$, $95\% \text{ CI}: 0.116 - 2.167$). The average vascular tortuosity was positively correlated with hypertension ($B = 3.053 \times 10^{-5}$, $P = 0.002$, $95\% \text{ CI}: 1.167 \times 10^{-5} - 4.934 \times 10^{-5}$) and alcohol consumption ($B = 1.036 \times 10^{-5}$, $P = 0.014$, $95\% \text{ CI}: 0.211 \times 10^{-5} - 1.860 \times 10^{-5}$) and negatively correlated with hyperlipidemia ($B = -2.422 \times 10^{-5}$, $P = 0.015$, $95\% \text{ CI}: -4.382 \times 10^{-5} - 0.462 \times 10^{-5}$). For each 1-mm increase in axial length, there was a decrease of 0.004 in vessel fractal dimension ($B = -0.004$, $P < 0.001$, $95\% \text{ CI}: -0.006 - -0.002$), a decrease of $0.266 \mu\text{m}$ in the average vessel caliber ($B = -0.266$, $P = 0.037$, $95\% \text{ CI}: -0.516 - -0.016$), and a decrease of -2.45×10^{-5} in the average vessel tortuosity ($B = -2.45 \times 10^{-5}$, $P < 0.001$, $95\% \text{ CI}: -0.313 \times 10^{-5} - -0.177 \times 10^{-5}$). For each 1.0 increase in BCVA, there was an increase of 3.992° in the vascular branch angle ($B = 3.992$, $P = 0.004$, $95\% \text{ CI}: 1.283 - 6.702$), an increase of 0.090 in vascular fractal dimension ($B = 0.090$, $P < 0.001$, $95\% \text{ CI}: 0.078 - 0.102$) and a decrease of $14.813 \mu\text{m}$ in the average vascular diameter ($B = -14.813$, $P < 0.001$, $95\% \text{ CI}: -16.474 - -13.153$). **Conclusions** A model for retinal vascular segmentation is successfully constructed. Retinal vessel parameters are associated with sex, age, systemic diseases, and ocular factors.

[Key words] Retinal vessels; Fundus image; Morphological parameters; Artificial intelligence

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82141128); The Capital Health Research and Development of Special (2020-1-2052); Science & Technology Project of Beijing Municipal Science & Technology Commission (Z201100005520045, Z181100001818003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220715-00326

视网膜血管作为体内唯一可以非侵入方式观察的人体血管,对于全身血管系统的研究具有重要意义^[1]。近年来越来越多的研究表明,视网膜血管形态学参数,如视网膜血管管径、弯曲度、分支夹角、分形维数等的改变不仅受眼部因素影响,也与高血压、糖尿病、心血管疾病、脑卒中等全身疾病密切相关^[2-4],并可以作为高血压、糖尿病等疾病远期预后的预测指标^[1,5-6]。现有的视网膜血管形态学参数的检测方法主要为使用视网膜图像血管评估和测量平台软件进行半自动定量分析,如英国爱丁堡大学的 VAMPIRE 测量软件^[5]和新加坡国立眼科研究所的 SIVA 分析软件^[2,7]。半自动分析需要对眼底照片进行手动标注和

校准,学习周期长,分析速度慢,难以进行大样本数据的测量分析。本研究提出了一种基于人工智能的全自动视网膜血管形态学参数分析方法,利用彩色眼底照相对视网膜血管分支夹角、分形维数、平均管径、血管平均弯曲度等指标进行全自动定量检测,描述各参数在我国北方人群中的分布特点,并分析相关影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用横断面研究方法,纳入 2011 年 1 月至 2021 年 12 月首诊于北京同仁医院眼科的无眼底病的患者

1 842 例,其中男 772 例(占 41.9%),女 1 070 例(占 58.1%);年龄 50~91 岁,平均(64.0±9.5)岁;收集患者任意一眼以视盘为中心的彩色眼底照片。纳入标准:年龄>50 岁;眼底照片清晰可评价者。排除标准:不能配合问卷调查和眼科检查者;眼底照片显示有明显眼底疾病者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经首都医科大学附属北京同仁医院伦理委员会审查批准(批文号:北京市眼病研究伦理鉴定书 20001220),所有参与者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 检查项目和步骤

对纳入的受试者进行标准化问卷调查、抽血和眼科检查。问卷内容包括年龄、性别、家庭状况、受教育程度、收入、生活质量、吸烟史、饮酒史、已知的主要系统性疾病,如高血压、糖尿病、心血管疾病、脑卒中,以及眼部疾病及手术史。采集空腹血样检测血脂、血糖。测量血压,记录身高、体质量、腰围和臀围。眼科检查包括裸眼视力、最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA);采用电脑验光(AR2600,日本 Nidek 公司)对矫正视力低于 1.0 的受试者进行插片验光;采用非接触眼压计(CTI260 型,日本 Topcon 公司)测量眼压;扩瞳后采用裂隙灯显微镜检查眼前节;采用彩色眼底照相(CR6-45NM,日本 Canon 公司)分别拍摄以黄斑、视盘为中心 45°眼底照片;采用光学生物测量仪(Lens Star900,瑞士 Haag-Streit 公司)测量眼球生物学参数。

1.2.2 基于人工智能的视网膜血管参数自动分析

对受试者以视盘为中心的彩色眼底图像进行分析,测量指标包括视网膜血管分支夹角、血管分形维数、血管平均管径和血管平均弯曲度,并进一步分析距视盘边界 0.5~1.0 视盘直径(papillary diameter, PD)、1.0~1.5 PD、1.5~2.0 PD、2.0~2.5 PD 环形区域的血管平均弯曲度。视网膜血管分形维数表示视网膜血管网络的分支复杂性,反映整个视网膜循环中的血液分布,数值越大表示分支越复杂^[8];视网膜血管弯曲度反映视网膜血管的卷曲程度,数值越小提示视网膜血管越平直^[9]。通过计算机图像处理方法对彩色眼底图像上的血管和视盘特征进行自动分割,并提取血管中心线,从而计算血管管径、弯曲度、分形维数、血管分支夹角等形态参数指标。

1.2.2.1 图像预处理

对彩色眼底图像进行感兴趣区域

(regions of interest, ROI)提取、去噪、归一化以及增强操作^[10-11]。对图像进行通道分离后,利用阈值分割方法对红色(R)通道进行阈值分割,获得 ROI 预选区,之后基于预选区的位置、面积、圆度等特性进行筛选,再借助形态学运算确定边界,从而获得最终的 ROI,即彩色眼底图像上有效的视网膜成像区域,减少背景等无效区域对后续特征识别和分割的干扰;通过低通滤波去噪,减少拍摄和相机成像过程中形成的噪声,并通过均值校准和重采样对图像颜色、亮度和尺寸进行归一化处理,从而降低图像间的差异性,最后利用限制对比度的自适应直方图均衡(contrast-limited adaptive histogram equalization, CLAHE)算法对图像进行增强,凸显视网膜特征。

1.2.2.2 血管分割

采用基于深度学习的语义分割网络 ResNet101-Unet 构建血管分割模型,以提取视网膜各级分支血管的血管特征^[12]。样本标注采用机器辅助半自动标注的方式,首先将彩色图像转换成灰度图像,采用最大类间方差法(Maximum Between-Class Variance, OTSU 法)算法对灰度图像进行分割得到暗色区域,然后基于血管在眼底图像上表现出来的亮度和形态等特征对暗色区域进行筛选,从而得到血管预选区域。由 2 名眼底专业高年资主治医师对血管预选区域进行手动修改校正,其中一人初步校正,另外一人进行复核和修正,从而得到最终的血管样本图像(图 1)。

将标注的 755 张图像分为训练集(655 张)和验证集(100 张),将训练集输入 ResNet101-Unet 网络进行模型训练,通过验证集计算网络模型的损失值(loss),并根据 loss 值对模型参数进行调整优化,直至训练集到验证集的 loss 值不再下降时停止训练,从而得到最终的血管分割模型。对此模型进行血管分割处理(图 2)。

1.2.2.3 视盘分割

基于深度学习目标检测方法对视盘进行检测,从而定位视盘位置。其中目标检测模型网络选用 SSD(Single Shot Detection),网络结构中的主干网络选用 Resnet50,以公开可获得的 Kaggle 竞赛

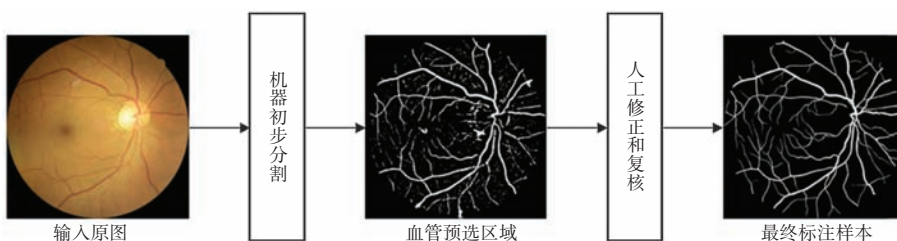


图 1 眼底图像的血管标注流程

Figure 1 Vascular labeling process of fundus image

数据集中的 2 000 例以视盘为中心的眼底照片训练样本进行模型的训练获得视盘检测模型,从而最终获得视盘目标检测框,并以目标检测框的中心点作为视盘中心点。基于视觉注意机制确定视盘边界^[13]:以视盘定位获得的中心点为原点,对眼底图像进行极坐标变换,在极坐标图像上,使用边缘检测算子得到极坐标下的视盘边缘;对图像进行反变换,从而获得直角坐标系下的视盘边缘,实现对视盘的精细分割;针对分割获得视盘区域进行最小外接圆拟合,以外接圆的圆心定位最终视盘中心点,并以外接圆直径定义 1 PD (图 3)。

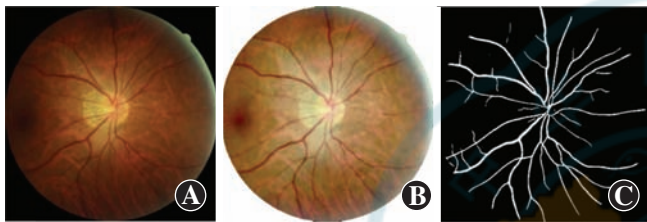


图 2 眼底图像的血管分割模型示意图 A:原图 B:预处理后图像 C:模型血管分割图像

Figure 2 Schematic diagram of vascular segmentation A: Original image B: Preprocessed image C: Blood vessel image after segmentation

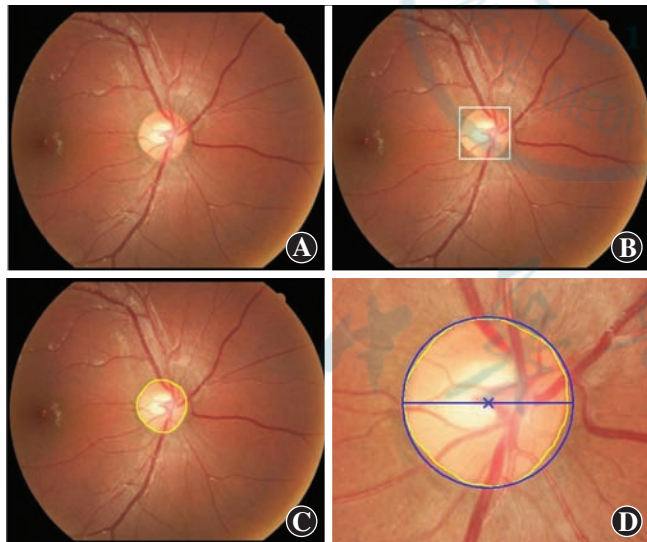


图 3 眼底图像的视盘分割示意图 A:原图 B:视盘目标检测框图 C:视盘分割图 D:视盘外接圆和直径拟合

Figure 3 Schematic diagram of optic disk segmentation in fundus images A: Original image B: Optic disk target detection C: Optic disk segmentation D: Fitting of outer circle and diameter of optic disk

1. 2. 2. 4 血管和视盘分割精度评价 随机选取 100 张经人工标注审核的彩色眼底图像作为测试样本,每张眼底图像分别标注血管和视盘,每张人工标注图像均由 2 位医生参与,其中一人进行初始标注或修正,另一人进行复核和进一步修正。将模型自动

分割结果与人工标注结果进行对比,以像素为单元,分别按照公式计算准确度、敏感度、特异性和交并比。模型自动分割结果分为 4 类:(1)真阳性(true positives, TP) 预测为阳性样本且预测正确;(2)真阴性(true negatives, TN) 预测为阴性样本且预测正确;(3)假阳性(false positives, FP) 预测为阳性样本,但预测错误;(4)假阴性(false negatives, FN) 预测为阴性样本,但预测错误。计算公式如下:准确度 = $\frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN}$, 敏感度 = $\frac{TP}{TP+FN}$, 特异性 = $\frac{TN}{TN+FP}$, 交并比 = $\frac{TP}{TP+FP+FN}$ 。

1. 2. 2. 5 分形维数计算 主要计算血管计盒维数。将眼底图像进行网格化,形成一系列边长(ϵ)不同的网格,计算在每一边长的网格中,与血管存在交集的网格数(N)。将每次的血管交集网格数与其边长的倒数在对数下拟合直线,所得的直线斜率即为计盒维数,计算公式如下: $\dim_{box} = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\log N(\epsilon)}{\log(1/\epsilon)}$ 。

1. 2. 2. 6 血管管径测量 以分割获得的血管图像为基础,基于血管边界进行双向形态学腐蚀运算处理,从而获得血管中心线。在血管中心线上,间隔一定步长求中心线上点切线的正交直线,该直线与血管边界相交于两点,计算两点间的欧式距离 d ,即为该点对应的血管管径,眼底血管平均管径即是中心线上各点对应的血管管径的平均值。以视盘中心为参考原点,以 0.5 PD 为参考距离分区,计算不同区域内血管管径的平均值,即作为该区域的血管平均管径值,最后以 1 PD 为 1.5 mm 作为参考,对血管管径值进行单位换算(图 4)。

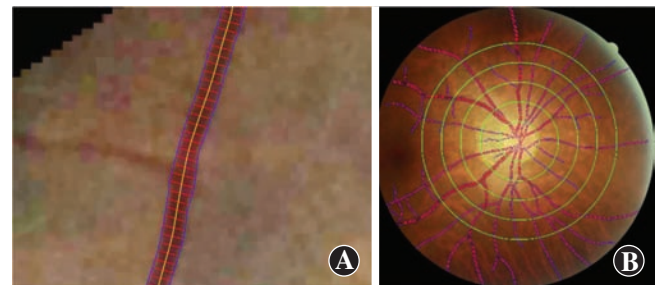


图 4 血管管径测量示意图 A:血管管径测量 黄线为中心线,蓝线为血管边界,红线为中心线的正交线 B:分区血管管径测量 以 0.5 PD 为参考距离进行分区

Figure 4 Schematic diagram of vessel diameter measurement A: Vascular diameter measurement Yellow line was the centerline. Blue lines showed vessel boundary. Red lines were orthogonal to the centerline B: Vascular diameter measurement by region Zoning with 0.5 PD as a reference distance

1.2.2.7 血管弯曲度测量 选取血管中心线的一点作为 A 点,分别在 A 点两侧选择 B 点和 C 点,保证这 2 个点距离 A 点的线上距离相等,即 $\widehat{AB} = \widehat{AC}$; R_A 为 A、B、C 这 3 个点组成的 $\triangle ABC$ 的外接圆半径,即 $R_A = \frac{a}{2\sin A}$; C_A 为 A 点处的血管曲率,即 $C_A = \frac{1}{R_A}$ 。计算血管中心线上各像素点曲率的平均值作为血管平均弯曲度(图 5)。以视盘中心为参考原点,以 0.5 PD 为参考距离分区,计算不同区域内血管平均弯曲度。

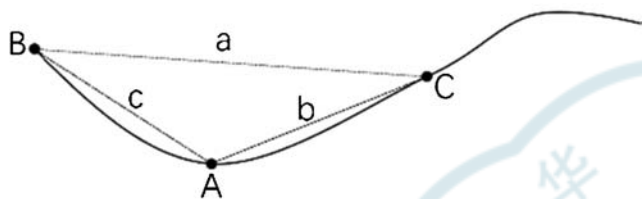


图 5 血管弯曲度计算示意图

Figure 5 Schematic diagram of blood vessel curvature calculation

1.2.2.8 血管分支夹角测量 以主血管与分支血管的平均夹角为血管分支夹角。在距离视盘边界 2 PD 范围内,以视盘为参考,上下半区各取一条管径最大的血管作为主血管。以血管中心线为基础,基于 8 邻域算法计算主血管中心线上每个像素点对应的邻域像素数量,将邻域像素数量为 3 的点作为分支点。以分支点为起点,在主血管中心线和对应的分支血管中心线上各自提取距离分支点线上距离为 10 个像素的点,分别进行直线拟合,之后计算 2 条直线的夹角作为该分支点处的夹角。求取距离视盘边界 2 PD 范围内主血管上所有的夹角,取其平均值作为血管分支夹角(图 6)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行统计分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验方法检验数据的正态性,视网膜血管分支夹角和血管平均弯曲度等数据符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同性别组间比较采用独立样本 t 检验;视网膜血管分形维数和血管平均管径数据为非正态分布,以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,不同性别组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用 Spearman 秩相关分析法分析各测量指标与其他变量的相关性;以 Spearman 秩相关分析中与血管分支夹角、血管分形维数、血管平均管径和血管平均弯曲度相关的因素作为自变量,以视网膜血管参数为因变量,进行多元线性回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

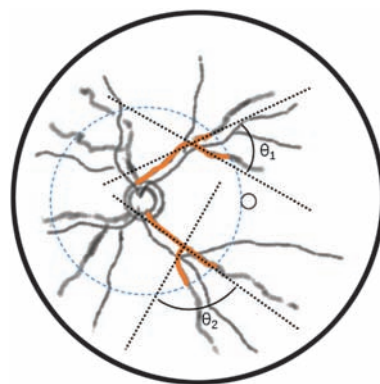


图 6 血管分支夹角示意图 蓝色虚线为视盘边界 2 PD 范围,黑色虚线为距离分支点线上 10 个像素的点的拟合直线

Figure 6 Schematic diagram of intersection angle of vascular branches Blue dashed line was 2 PD range of optic disk, and black dashed lines were fitted straight lines to points 10 pixels from vascular branches

2 结果

2.1 模型的验证

对模型的血管和视盘分割的评价结果显示,模型对视网膜血管分割的准确度为 0.966,敏感度为 0.888,特异性为 0.974,交并比为 0.711;视盘分割的准确度为 0.998,敏感度为 0.969,特异性为 0.999,交并比为 0.939。模型在血管分割和视盘分割方面均具有较高的准确度。

2.2 研究人群基本信息分析

受试者眼轴长度为 (23.22 ± 1.18) mm,屈光度为 (-0.25 ± 2.22) D,血管分支夹角为 $(51.023 \pm 11.623)^\circ$,血管分形维数为 1.573 (1.542, 1.592),血管平均管径为 64.124 (60.814, 69.053) μm ,血管平均弯曲度为 $(0.001062 \pm 0.000165)^\circ$ 。

男性血管分支夹角大于女性,血管平均管径和血管平均弯曲度小于女性,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。不同性别间血管分形维数比较差异无统计学意义($Z = -6.82, P = 0.495$)(表 1)。

2.3 视网膜血管参数与全身因素的单因素相关分析

Spearman 秩相关分析结果显示,视网膜血管分支夹角与收缩压、脑卒中呈弱负相关(均 $P < 0.05$);血管分形维数与年龄、收缩压、高血压、高脂血症、糖尿病、心血管疾病、脑卒中呈负相关,与 BMI 和饮酒量呈弱正相关(均 $P < 0.05$);血管平均管径与年龄、收缩压、高血压、糖尿病、心血管疾病、脑卒中呈正相关,与舒张压和饮酒量呈负相关(均 $P < 0.05$);血管平均弯曲度与年龄呈负相关,与 BMI、收缩压、舒张压和高血压呈正相关(均 $P < 0.05$)(表 2)。

表 1 不同性别间视网膜血管参数比较
Table 1 Comparison of retinal vascular parameters between sexes

性别	眼数	血管分支夹角(°) ^a	血管分形维数 ^b	血管平均管径(μm) ^b	血管平均弯曲度(°) ^a
男	772	52.121±10.962	1.571(1.542,1.591)	63.575(60.755,68.497)	0.001051±0.000155
女	1070	50.232±12.020	1.574(1.542,1.592)	64.633(60.871,69.476)	0.001070±0.000171
t/Z 值		3.452	-6.82	-2.620	-2.455
P 值		0.001	0.495	0.009	0.014

注:(a:独立样本 t 检验;b:Mann-Whitney U 检验)
Note:(a:Independent samples t-test;b:Mann-Whitney U test)

表 2 视网膜血管参数的单因素相关分析
Table 2 Single factor correlation analysis of retinal vascular parameters

相关因素	血管分支夹角		血管分形维数		血管平均管径		血管平均弯曲度	
	r _s 值	P 值	r _s 值	P 值	r _s 值	P 值	r _s 值	P 值
全身因素								
性别	-0.075	0.001	0.016	0.496	0.061	0.009	0.062	0.007
年龄	-0.040	0.084	-0.571	<0.001	0.461	<0.001	-0.064	0.006
BMI	-0.012	0.599	0.077	0.001	-0.037	0.118	0.102	<0.001
饮酒量	-0.031	0.189	0.104	<0.001	-0.135	<0.001	0.037	0.114
收缩压	-0.067	0.004	-0.228	<0.001	0.100	<0.001	0.118	<0.001
舒张压	-0.011	0.636	-0.008	0.721	-0.089	<0.001	0.095	<0.001
高血压	-0.037	0.131	-0.178	<0.001	0.127	<0.001	0.085	0.001
高脂血症	-0.001	0.962	-0.079	0.004	0.049	0.075	-0.029	0.291
糖尿病	0.034	0.179	-0.081	0.001	0.141	<0.001	-0.016	0.535
心血管疾病	-0.034	0.177	-0.183	<0.001	0.181	<0.001	-0.032	0.202
脑卒中	-0.051	0.034	-0.147	<0.001	0.122	<0.001	0.019	0.430
眼部因素								
BCVA	0.086	<0.001	0.490	<0.001	-0.479	<0.001	0.006	0.797
等效球镜度数	0.045	0.057	0.099	<0.001	-0.080	0.001	0.108	<0.001
眼轴长度	0.001	0.974	-0.163	<0.001	-0.085	0.001	-0.183	<0.001
中心凹下脉络膜厚度	0.059	0.015	0.377	<0.001	-0.277	<0.001	0.136	<0.001

注:(Spearman 秩相关分析,n=1 842) BMI:体质量指数;BCVA:最佳矫正视力
Note:(Spearman rank correlation analysis,n=1 842) BMI:body mass index;BCVA:best corrected visual acuity

2.4 视网膜血管参数与全身因素的多元线性回归分析

多元线性回归分析显示,年龄每增加 1 岁,血管分支夹角减小 0.094°(B = -0.094, P = 0.007, 95% CI: -0.162 ~ -0.026), 女性较男性血管分支夹角减小 2.881°(B = -2.881, P < 0.001, 95% CI: -4.196 ~ -1.565); 年龄每增加 1 岁,血管分形维数减小 0.003(B = -0.003, P < 0.001, 95% CI: -0.003 3 ~ -0.002 7), 女性较男性血管分形维数小 0.006(B = -0.006, P = 0.036, 95% CI: -0.012 ~ 0.000); 年龄每增加 1 岁,血管平均管径增大 0.370 μm(B = 0.370, P < 0.001, 95% CI: 0.327 ~ 0.413), 患有心血管疾病的人群较无心血管疾病的人群血管平均管径增大 1.142 μm(B =

1.142, P = 0.029, 95% CI: 0.116 ~ 2.167), 男性较女性血管平均管径减小 1.539 μm(B = -1.539, P < 0.001, 95% CI: 0.767 ~ 2.311)。患高血压人群较无高血压人群血管平均弯曲度增大 3.053 × 10⁻⁵°(B = 3.053 × 10⁻⁵, P = 0.002, 95% CI: 1.167 × 10⁻⁵ ~ 4.934 × 10⁻⁵); 平均每日饮酒量增加 50 g, 血管平均弯曲度增大 1.036 × 10⁻⁵°(B = 1.036 × 10⁻⁵, P = 0.014, 95% CI: 0.211 × 10⁻⁵ ~ 1.860 × 10⁻⁵)。患高脂血症人群较无高脂血症人群血管平均弯曲度减小 2.422 × 10⁻⁵°(B = -2.422 × 10⁻⁵, P = 0.015, 95% CI: -4.382 × 10⁻⁵ ~ -0.462 × 10⁻⁵) (表 3)。进一步分析距视盘 0.5 ~ 1.0 PD、1.0 ~ 1.5 PD、1.5 ~ 2.0 PD、2.0 ~ 2.5 PD 环形区域的血管平均弯曲度, 显示各分区血管平均弯曲度与上述各因素均无明显相关性。

2.5 视网膜血管参数与眼部因素的多元线性回归分析

多元线性回归分析显示, BCVA 每增加 1.0, 血管分支夹角增大 3.992°(B = 3.992, P = 0.004, 95% CI: 1.283 ~ 6.702), 血管分形维数增大 0.090(B = 0.090, P < 0.001, 95% CI: 0.078 ~ 0.102), 血管平均管径减小 14.813 μm(B = -14.813, P < 0.001, 95% CI: -16.474 ~ -13.153); 眼压每增加 1 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa), 血管分形维数减小 0.001(B = -0.001, P < 0.001, 95% CI: -0.002 ~ -0.001), 血管平均管径增加 0.135 μm(B = 0.135, P = 0.001, 95% CI: 0.052 ~ 0.218); 眼轴长度每增加 1 mm, 血管分形维数减小 0.004(B = -0.004, P < 0.001, 95% CI: -0.006 ~ -0.002), 血管平均管径减小 0.266 μm(B = -0.266, P = 0.037, 95% CI: -0.516 ~ -0.016), 血管平均弯曲度减小 -2.45 × 10⁻⁵°(B = -2.45 × 10⁻⁵, P < 0.001, 95% CI: -0.313 × 10⁻⁵ ~ -0.177 × 10⁻⁵) (表 4)。

表 3 视网膜血管参数与全身相关因素的多元线性回归分析
Table 3 Multiple linear regression analysis of retinal vascular parameters and systemic correlates

视网膜血管参数及全身相关因素	B 值	标准误	标准化系数 β	t 值	P 值	95% CI
血管分支夹角						
年龄	-0.094	0.035	-0.079	-2.720	0.007	-0.162 --0.026
性别	-2.881	0.670	-0.124	-4.297	<0.001	-4.196 --1.565
血管分形维数						
年龄	-0.003	<0.001	-0.497	-19.573	<0.001	-0.003 3--0.002 7
性别	-0.006	0.003	-0.053	-2.098	0.036	-0.012 - 0.000
血管平均管径						
年龄	0.370	0.022	0.464	16.873	<0.001	0.327 - 0.413
性别	-1.539	0.394	0.100	3.910	<0.001	0.767 - 2.311
心血管疾病	1.142	0.523	0.060	2.184	0.029	0.116 - 2.167
血管平均弯曲度						
性别	3.697×10^{-5}	1.048×10^{-5}	0.112	3.529	<0.001	1.642×10^{-5} - 5.753×10^{-5}
高血压	3.053×10^{-5}	0.961×10^{-5}	0.093	3.176	0.002	1.167×10^{-5} - 4.934×10^{-5}
饮酒量	1.036×10^{-5}	0.420×10^{-5}	0.078	2.466	0.014	0.211×10^{-5} - 1.860×10^{-5}
高血脂症	-2.422×10^{-5}	0.999×10^{-5}	-0.071	-2.424	0.015	-4.382×10^{-5} - -0.462×10^{-5}

注:性别因素中男性赋值为 0,女性赋值为 1;患病因素中,未患心血管疾病、高血压或高血脂症赋值为 0,患心血管疾病、高血压或高血脂症赋值为 1 CI:置信区间

Note: For sex, male = 0, female = 1; for diseases, without cardiovascular disease, hypertension or hyperlipidemia = 0, with cardiovascular disease, hypertension or hyperlipidemia = 1 CI: confidence interval

表 4 视网膜血管参数与眼部相关因素的多元线性回归分析
Table 4 Multiple linear regression analysis of retinal vascular parameters and ocular correlates

视网膜血管参数及眼部相关因素	B 值	标准误	标准化系数 β	t 值	P 值	95% CI
血管分支夹角						
BCVA	3.992	1.381	0.072	2.890	0.004	1.283 - 6.702
性别	-1.588	0.564	-0.070	-2.16	0.005	-2.694 - -0.482
血管分形维数						
BCVA	0.090	0.006	0.347	14.845	<0.001	0.078 - 0.102
年龄	-0.002	0.000 1	-0.335	-14.297	<0.001	-0.002 1- -0.001 6
眼轴长度	-0.004	0.001	-0.085	-4.242	<0.001	-0.006 - -0.002
眼压	-0.001	0.000 3	-0.078	-3.884	<0.001	-0.002 - -0.001
血管平均管径						
BCVA	-14.813	0.087	-0.413	-17.495	<0.001	-16.474 --13.153
年龄	0.217	0.018	0.285	12.043	<0.001	0.181 - 0.252
眼压	0.135	0.042	0.064	3.203	0.001	0.052 - 0.218
性别	0.640	0.303	0.044	2.113	0.035	0.046 - 1.235
眼轴长度	-0.266	0.128	-0.043	-2.086	0.037	-0.516 - -0.016
血管平均弯曲度						
眼轴长度	-2.45×10^{-5}	0.348×10^{-5}	-0.174	-7.052	<0.001	-0.313×10^{-5} - -0.177×10^{-5}

注:性别因素中男性赋值为 0,女性赋值为 1 CI:置信区间;BCVA:最佳矫正视力

Note: For sex, male = 0, female = 1 CI: confidence interval; BCVA: best corrected visual acuity

3 讨论

微血管系统可能在高血压、心脑血管疾病的发病机制中起关键作用^[14]。视网膜血管系统几何形态的改变可以更普遍地反映微血管系统功能障碍的状态,并作为心脑血管疾病危险因素的非侵入性标志物^[15],且可以预测疾病的进展^[16]。多项研究结果均显示,视网膜血管形态参数与全身疾病,包括高血压、糖尿病、肾脏疾病、脑卒中、阿尔兹海默症等存在相关性^[3,17-21]。

现有的视网膜血管形态参数分析软件虽能实现客观、定量测量,但需经过严格培训的测试员手动输入、手动调整,学习周期长,分析速度慢,大样本数据测量分析困难,并且具有一定的主观性,可能会引入额外的误差^[2,22-23]。近些年来涌现出多种视网膜血管分割的深度学习模型,这些模型血管分割方法的敏感度为 0.72~0.95,特异度为 0.80~0.98,精度为 0.91~0.98^[24]。本研究中构建的血管分割模型可同时进行视盘分割与血管分割,具有较好的敏感度、特异性和精度。此外,在视网膜血管分割的基础上,本研究采用全自动化检测方法,对视网膜微血管系统进行形态学定量分析,深度融合深度学习和计算机视觉技术,从彩色眼底图像中提取全部血管信息,对视网膜血管分支夹角、分形维数、平均管径、平均弯曲度等指标提供精准测量。

本研究结果表明,随年龄增大,视网膜血管分支夹角逐渐减小,血管分形维数降低,

提示高龄可导致血管分支网络复杂性下降,血管密度逐渐减小,血管结构简单;同时血管平均管径增大,可能与伴随高龄的管壁增厚有关。不同性别间比较发现,男性视网膜血管分支夹角大于女性,血管平均直径和弯曲度小于女性,这可能与不同性别之间激素分泌的差异有关。雌激素可介导一氧化氮合成增加,导致血管扩张,增加管壁顺应性,提供心血管保护作用,因此男性血管管径相较于女性更细,走行更平直。Cheung 等^[2]对新加坡人群和 Tapp 等^[25]对英国人群的研究结果也发现男性血管管径和血管弯曲度小于女性。

本研究通过详细的问卷调查,获得患者年龄、性别、吸烟、饮酒史、系统性疾病及手术史等资料,从而对视网膜血管参数与吸烟饮酒、系统性疾病等的关系进行多因素分析。多因素分析结果表明,矫正性别、年龄、吸烟、饮酒等因素的影响后,患心血管疾病人群视网膜血管平均管径增加,高血压人群视网膜血管平均弯曲度增加。既往研究发现,高血压及心血管疾病患者视网膜血管弯曲度增大^[2,18],小静脉扩张,小动脉狭窄,同时动脉管壁增厚^[26-27]。由于本研究未分别测量视网膜动脉和静脉的平均管径,且测量的管径为血管外径而非管腔内径,因此心血管疾病人群的血管平均管径增加可能是小静脉扩张和动脉管壁增厚共同导致的。本研究结果显示,距视盘 0.5~1.0 PD、1.0~1.5 PD、1.5~2.0 PD、2.0~2.5 PD 范围内,视网膜血管各项参数均与心血管疾病、高血压等系统性疾病无关,证实高血压、心血管疾病引起的视网膜血管形态改变,主要体现为距视盘 2.5 PD 以外的视网膜小血管变化。

眼部参数的多因素分析结果显示,BCVA 下降,视网膜血管分支夹角减小、血管分形维数下降和血管平均管径增加;眼轴延长,血管分形维数、血管平均弯曲度和血管平均管径减小,提示高度近视等原因引起的眼轴延长可导致视网膜血管系统分支复杂性下降,血管稀疏,血管走行变平直,管径变细;这一结果与 Song 等^[28]、Tai 等^[29]和 Li 等^[30]的研究结果一致。

本研究通过计算机智能辅助测量血管特征,基于获得的数字指标探究人群中的血管分布特征,相对于以往计算机辅助检测视网膜血管,最大的突破在于实现血管检测之后自动计算血管的特征参数,从而实现血管参数测量的全流程化和自动化,避免人工测量或者机器辅助人工测量的主观误差。但本研究也存在一定的局限性。首先,在全自动化视网膜血管参数测量过程中,未对视网膜小动脉和小静脉进行分别标记和

测量,且未对视网膜血管分支夹角、血管平均管径等参数进行分区测量,因此难以具体分析视网膜小动脉和小静脉以及各分区视网膜血管与眼部和全身因素的相关性。其次,本研究为横断面研究,仅纳入单次就诊的彩色眼底照相进行测量分析,无法分析视网膜血管参数对疾病预后的影响。另外,这一全新的全自动定量分析方法未与已有的测量方法进行一致性比较。

综上所述,本研究基于人工智能技术成功实现了对视网膜血管形态学参数全自动定量测量分析。人群视网膜血管参数分析显示,随年龄增大,视网膜血管分支夹角减小,血管分形维数降低,血管平均管径增大;心血管疾病人群血管平均管径增加,高血压人群血管平均弯曲度增加。视网膜血管分支夹角减小、血管分形维数下降和血管平均管径增加与最佳矫正视力下降相关;血管分形维数、血管平均弯曲度和血管平均管径减小与眼轴延长相关。视网膜血管参数与高血压、心血管疾病等系统性疾病存在明确关联,这些观察结果进一步加深了对视网膜微血管和全身疾病之间相互作用的理解。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 史绪晗:酝酿和设计试验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、统计分析、起草文章;董力、邵雷、凌赛广、董洲、牛莹、张瑞恒、周文达:实施研究、采集数据、统计分析;魏文斌:酝酿和设计试验、指导试验、统计分析、对文章的知识性内容作批评性审阅及定稿

参考文献

- [1] MacGillivray TJ, Trucco E, Cameron JR, et al. Retinal imaging as a source of biomarkers for diagnosis, characterization and prognosis of chronic illness or long-term conditions [J/OL]. Br J Radiol, 2014, 87(1040): 20130832 [2023-03-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936979>. DOI:10.1259/bjr.20130832.
- [2] Cheung CY, Tay WT, Mitchell P, et al. Quantitative and qualitative retinal microvascular characteristics and blood pressure [J]. J Hypertens, 2011, 29(7): 1380-1391. DOI:10.1097/HJH.0b013e328347266c.
- [3] Cheung CY, Zheng Y, Hsu W, et al. Retinal vascular tortuosity, blood pressure, and cardiovascular risk factors [J]. Ophthalmology, 2011, 118(5): 812-818. DOI:10.1016/j.ophtha.2010.08.045.
- [4] Hilal S, Cheung CY, Wong TY, et al. Retinal parameters, cortical cerebral microinfarcts, and their interaction with cognitive impairment [J]. Int J Stroke, 2023, 18(1): 70-77. DOI:10.1177/17474930221097737.
- [5] Forster RB, Garcia ES, Sluiman AJ, et al. Retinal venular tortuosity and fractal dimension predict incident retinopathy in adults with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study [J]. Diabetologia, 2021, 64(5): 1103-1112. DOI:10.1007/s00125-021-05388-5.
- [6] Sandoval-Garcia E, McLachlan S, Price AH, et al. Retinal arteriolar tortuosity and fractal dimension are associated with long-term cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2021, 64(10): 2215-2227. DOI:10.1007/s00125-021-05499-z.
- [7] McGrory S, Taylor AM, Kirin M, et al. Retinal microvascular network geometry and cognitive abilities in community-dwelling older people: the Lothian Birth Cohort 1936 study [J]. Br J Ophthalmol, 2017, 101(7):

- 993-998. DOI:10.1136/bjophthalmol-2016-309017.
- [8] Liew G, Wang JJ, Cheung N, et al. The retinal vasculature as a fractal: methodology, reliability, and relationship to blood pressure [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(11): 1951-1956. DOI:10.1016/j.ophtha.2008.05.029.
- [9] Vilela MA, Amaral CE, Ferreira M. Retinal vascular tortuosity: mechanisms and measurements [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2021, 31(3): 1497-1506. DOI:10.1177/1120672120979907.
- [10] Shao L, Zhang QL, Long TF, et al. Quantitative assessment of fundus tessellated density and associated factors in fundus images using artificial intelligence [J/OL]. *Transl Vis Sci Technol*, 2021, 10(9): 23 [2023-03-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34406340>. DOI:10.1167/tvst.10.9.23.
- [11] Xu Y, Wang Y, Liu B, et al. The diagnostic accuracy of an intelligent and automated fundus disease image assessment system with lesion quantitative function (SmartEye) in diabetic patients [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2019, 19(1): 184 [2023-03-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31412800>. DOI:10.1186/s12886-019-1196-9.
- [12] Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-net: convolutional networks for biomedical image segmentation [C]//International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. Springer, Cham, 2015: 234-241.
- [13] 柯鑫, 江威, 朱江兵. 基于视觉注意机制的眼底图像视盘快速定位与分割 [J]. *科学技术与工程*, 2015, 15(35): 47-53. DOI:10.3969/j.issn.1671-1815.2015.35.009.
- Ke X, Jiang W, Zhu JB. Fast location and segmentation of optic disk in the fundus image based on visual attention [J]. *Sci Technol Eng*, 2015, 15(35): 47-53. DOI:10.3969/j.issn.1671-1815.2015.35.009.
- [14] Seidelmann SB, Claggett B, Bravo PE, et al. Retinal vessel calibers in predicting long-term cardiovascular outcomes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study [J]. *Circulation*, 2016, 134(18): 1328-1338. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023425.
- [15] Witt N, Wong TY, Hughes AD, et al. Abnormalities of retinal microvascular structure and risk of mortality from ischemic heart disease and stroke [J]. *Hypertension*, 2006, 47(5): 975-981. DOI:10.1161/01.HYP.0000216717.72048.6c.
- [16] Ding J, Wai KL, McGeechan K, et al. Retinal vascular caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant data [J]. *J Hypertens*, 2014, 32(2): 207-215. DOI:10.1097/HJH.0b013e32836586f4.
- [17] Sasongko MB, Wong TY, Donaghue KC, et al. Retinal arteriolar tortuosity is associated with retinopathy and early kidney dysfunction in type 1 diabetes [J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 153(1): 176-183. DOI:10.1016/j.ajo.2011.06.005.
- [18] Owen CG, Rudnicka AR, Welikala RA, et al. Retinal vasculometry associations with cardiometabolic risk factors in the European prospective investigation of Cancer-Norfolk Study [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(1): 96-106. DOI:10.1016/j.ophtha.2018.07.022.
- [19] Chew SK, Xie J, Wang JJ. Retinal arteriolar diameter and the prevalence and incidence of hypertension: a systematic review and meta-analysis of their association [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2012, 14(2): 144-151. DOI:10.1007/s11906-012-0252-0.
- [20] Ong YT, De Silva DA, Cheung CY, et al. Microvascular structure and network in the retina of patients with ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2013, 44(8): 2121-2127. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.001741.
- [21] Triantafyllou A, Anyfanti P, Gavrilaki E, et al. Association between retinal vessel caliber and arterial stiffness in a population comprised of normotensive to early-stage hypertensive individuals [J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(12): 1472-1478. DOI:10.1093/ajh/hpu074.
- [22] INSPIRED project. On the quantitative effects of compression of retinal fundus images on morphometric vascular measurements in VAMPIRE [J/OL]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2021, 202: 105969 [2023-03-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33631639>. DOI:10.1016/j.cmpb.2021.105969.
- [23] Sherry LM, Wang JJ, Rojchchina E, et al. Reliability of computer-assisted retinal vessel measurement in a population [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2002, 30(3): 179-182. DOI:10.1046/j.1442-9071.2002.00520.x.
- [24] Chen C, Chuah JH, Ali R, et al. Retinal vessel segmentation using deep learning: a review [J/OL]. *IEEE Access*, 2021(9): 111985-112004 [2023-03-10]. <https://ieeexplore.ieee.org/document/9504555>. DOI:10.1109/ACCESS.2021.3102176.
- [25] Tapp RJ, Owen CG, Barman SA, et al. Associations of retinal microvascular diameters and tortuosity with blood pressure and arterial stiffness: United Kingdom Biobank [J]. *Hypertension*, 2019, 74(6): 1383-1390. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13752.
- [26] Kaushik S, Kifley A, Mitchell P, et al. Age, blood pressure, and retinal vessel diameter: separate effects and interaction of blood pressure and age [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(2): 557-561. DOI:10.1167/iov.06-0893.
- [27] Gallo A, Diätenbeck T, Giron A, et al. Non-invasive evaluation of retinal vascular remodeling and hypertrophy in humans: intricate effect of ageing, blood pressure and glycaemia [J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(7): 959-970. DOI:10.1007/s00392-020-01680-3.
- [28] Song Y, Cheng W, Li F, et al. Ocular factors of fractal dimension and blood vessel tortuosity derived from OCTA in a healthy Chinese population [J/OL]. *Transl Vis Sci Technol*, 2022, 11(5): 1 [2023-03-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35499823>. DOI:10.1167/tvst.11.5.1.
- [29] Tai EL, Li LJ, Wan-Hazabbah WH, et al. Effect of axial eye length on retinal vessel parameters in 6 to 12-year-old Malay girls [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170014 [2023-03-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28107389>. DOI:10.1371/journal.pone.0170014.
- [30] Li H, Mitchell P, Liew G, et al. Lens opacity and refractive influences on the measurement of retinal vascular fractal dimension [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2010, 88(6): e234-e240 [2023-03-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20662797>. DOI:10.1111/j.1755-3768.2010.01975.x.

(收稿日期:2023-05-13 修回日期:2023-12-07)

(本文编辑:张宇 骆世平)

广告目次

瑞秀复(眼科用生物羊膜) 广州瑞泰生物科技有限公司……封二

同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页

沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页

中华医学期刊 全文数据库 《中华医学杂志》社有限责任公司……封三

迈达科技 天津迈达医学科技股份有限公司……封底