

· 临床研究 ·

利用深度学习探讨 LDL-C 对视网膜动脉硬化进展的影响及其阈值效应

罗澜¹ 孙遥遥¹ 周思锦² 姚昱欧¹ 张胜楠³ 马彤² 琚烈² 常献刚² 赵明威¹

¹北京大学人民医院眼科 北京大学人民医院眼视光中心 北京大学人民医院眼病与视光医学研究所 视网膜脉络膜疾病诊治研究北京市重点实验室 北京大学医学部眼视光学院, 北京 100044; ²北京鹰瞳科技发展股份有限公司, 北京 100089; ³北京怡健殿诊所有限公司, 北京 100033

通信作者: 赵明威, Email: drzmpku@163.com

【摘要】 目的 利用深度学习探讨低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 对视网膜动脉硬化进展的影响及其阈值效应。方法 采用队列研究方法, 收集 2016 年 1 月至 2023 年 8 月在北京怡健殿诊所进行体检的 1 928 人的临床资料, 包括一般情况、体格检查、血清学检查及彩色眼底照相, 利用深度学习模型统一识别视网膜动脉硬化情况。按照 LDL-C 水平进行五等分分组, 其中第 1 分组 (0.64~1.90 mmol/L) 389 人, 第 2 分组 (1.91~2.26 mmol/L) 387 人, 第 3 分组 (2.27~2.57 mmol/L) 384 人, 第 4 分组 (2.58~2.95 mmol/L) 385 人, 第 5 分组 (2.96~6.06 mmol/L) 383 人。采用 Logistic 回归分析及限制性立方样条 (RCS) 回归模型分析 LDL-C 水平与视网膜动脉硬化进展的关联性以及剂量-反应关系。结果 在平均随访时间 (66.84±6.58) 个月中, 视网膜动脉硬化进展的发生率为 22.10% (426/1 928)。第 1、2、3、4、5 分组受试者眼底情况出现进展的比例分别为 15.68% (61/389)、21.71% (84/387)、21.35% (82/384)、25.71% (99/385) 和 26.11% (100/383), 总体比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 15.97, P = 0.003$)。以 LDL-C 第 1 分组作为参照, LDL-C 2.58~2.95 mmol/L 是视网膜动脉硬化进展的独立危险因素 ($OR = 1.52, 95\% CI: 1.04 \sim 2.22$)。RCS 分析显示两者呈“L”型关联。LDL-C 对于视网膜动脉硬化进展的影响呈现阈值效应, 当 LDL-C < 2.34 mmol/L 时, 视网膜动脉硬化进展风险随 LDL-C 水平升高而增加 ($OR = 1.97, 95\% CI: 1.10 \sim 3.62$), 当 LDL-C ≥ 2.34 mmol/L 时风险趋于平缓。结论 LDL-C 对视网膜动脉硬化进展的影响具有阈值效应, 阈值为 2.34 mmol/L。

【关键词】 视网膜; 动脉硬化; 深度学习; 低密度脂蛋白胆固醇

基金项目: 国家重点研发计划 (2020YFC2008200); 国家自然科学基金 (81800847)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240609-00148

Exploring the influence and threshold effect of low density lipoprotein cholesterol in the progression of retinal arteriosclerosis using deep learning

Luo Lan¹, Sun Yaoyao¹, Zhou Sijin², Yao Yuou¹, Zhang Shengnan³, Ma Tong², Ju Lie², Chang Xiangang², Zhao Mingwei¹

¹Department of Ophthalmology & Clinical Center of Optometry, Peking University People's Hospital, Eye Diseases and Optometry Institute, Beijing Key Laboratory of Diagnosis and Therapy of Retinal and Choroid Diseases, College of Optometry, Peking University Health Science Center, Beijing 100044, China; ²Beijing Airdoc Technology Co., Ltd., Beijing 100089, China; ³Beijing Yijiandian Clinic Co., Ltd, Beijing 100033, China

Corresponding author: Zhao Mingwei, Email: drzmpku@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) on the progression of retinal arteriosclerosis by using a deep learning model. **Methods** A cohort study was performed. Data of 1 928 individuals who underwent the medical examination at Beijing Yijiandian Clinic between January 2016 and August 2023 were reviewed, including baseline demographics, physical examination, serological test and fundus photography. Retinal arteriosclerosis was identified using a deep learning model. Five groups were divided according to LDL-C levels, including 389 subjects in group 1 (0.64-1.90 mmol/L), 387 subjects in group 2 (1.91-2.26 mmol/L), 384 subjects

in group 3 (2.27–2.57 mmol/L), 385 subjects in group 4 (2.58–2.95 mmol/L), and 383 subjects in group 5 (2.96–6.06 mmol/L). The association between LDL-C levels and progression of retinal arteriosclerosis and the dose-response relationship were analyzed by logistic regression analysis and restricted cubic spline (RCS) regression model. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Peking University People's Hospital (No. 2021PHB058-001). Written informed consent was obtained from each subject. **Results** The incidence of retinal arteriosclerosis progression was 22.10% (426/1928) during the mean follow-up (66.84 ± 6.58) months. The proportions of fundus progression in groups 1, 2, 3, 4, and 5 were 15.68% (61/389), 21.71% (84/387), 21.35% (82/384), 25.71% (99/385), and 26.11% (100/383), respectively, with statistical significant differences among them ($\chi^2 = 15.97, P = 0.003$). Using group 1 as a reference, LDL-C 2.58–2.95 mmol/L was an independent risk factor for progression of retinal arteriosclerosis ($OR = 1.52, 95\% CI: 1.04–2.22$), and RCS analysis showed an "L" shaped association. The effect of LDL-C on retinal arteriosclerosis showed a threshold effect, with the risk of retinal arteriosclerosis progression increasing with increasing LDL-C when LDL-C was <2.34 mmol/L ($OR = 1.97, 95\% CI: 1.10–3.62$), and stabilizing when LDL-C was ≥ 2.34 mmol/L. **Conclusions** LDL-C has a threshold effect on the impact of retinal arteriosclerosis progression, and the threshold is 2.34 mmol/L.

[Key words] Retina; Arteriosclerosis; Deep learning; Low density lipoprotein cholesterol

Fund Program: National Key R&D Program of China (2020YFC2008200); National Natural Science Foundation of China (81800847)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240609-00148

动脉硬化是导致心血管事件发生的重要因素之一。在过去 20 年中,动脉硬化发病率及其导致的死亡率不断升高,疾病负担逐渐加重^[1]。视网膜动脉硬化作为常见的眼底动脉变化,在一定程度上反映心脑血管病变的情况。研究表明,视网膜动脉病变可能是新发高血压、代谢综合征、缺血性心脏病、脑卒中以及腔隙性脑梗死等疾病的预测指标^[2-4]。视网膜动脉硬化被认为是全身性动脉粥样硬化损伤的指标,眼底所见的动脉改变主要反映全身小动脉硬化情况。在一般体检中,通过检查眼底动脉状况可以评估亚临床动脉粥样硬化^[5]。此外,动脉硬化严重时,视网膜可出现多处出血、渗出,甚至导致视盘水肿,影响视力。

血脂异常,特别是低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 的升高,是动脉硬化重要的可改变危险因素之一。视网膜动脉硬化与血清总胆固醇、LDL-C、甘油三酯密切相关,这些指标越高,动脉硬化可能越严重^[6]。然而也有研究认为动脉粥样硬化指标,包括 LDL-C 水平与视网膜病变无关^[7]。目前,关于 LDL-C 对视网膜动脉硬化影响的大规模纵向队列研究仍缺乏。本研究团队进行大规模人群长达 8 年时间跨度的队列研究,探讨 LDL-C 在视网膜动脉硬化进展过程中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用队列研究方法,测试 Airdoc 自动分析软件 (北京鹰瞳科技发展股份有限公司) 识别视网膜动脉

硬化的准确性时纳入标准:(1)使用计算机生成的随机数随机抽取于 2023 年 1—8 月在北京怡健殿诊所进行彩色眼底照相检查的人群 2 000 人,选择任意一眼进入测试集;(2)拥有基本人口学信息。排除标准:(1)彩色眼底照相图像质量不佳,如合并严重白内障或玻璃体混浊导致严重模糊,影响识别者;(2)标注时医师最终不能达成一致意见的图像。对纳入的彩色眼底照片进行人工标注作为测试集,以评估该模型的准确性。

探讨 LDL-C 在视网膜动脉硬化进展中的影响及阈值效应时,纳入 2016 年 1 月至 2023 年 8 月在北京怡健殿诊所接受体检的人群 1 928 人,其中男 950 人,女 978 人;年龄 22~70 岁,平均 (37.23±8.48) 岁;随访时间 55~79 个月,平均 (66.84±6.58) 个月。纳入标准:(1)2016 年 1 月至 2023 年 8 月进行 ≥ 2 次健康体检,且首次和末次体检间隔时间 ≥ 5 年;(2)每次体检均有眼底后极部 45° 清晰眼底照片,包含完整视盘及黄斑结构;(3)有首次体检的完整全身检查结果;(4)基线时无中重度视网膜动脉硬化。排除标准:(1)眼底图像质量不佳,如合并严重白内障或玻璃体混浊导致严重模糊,影响模型识别者;(2)合并其他视网膜血管疾病,如视网膜血管阻塞、糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性等;(3)年龄 < 18 岁。使用 Airdoc 自动分析软件进行视网膜动脉硬化分析,将彩色眼底照相图像识别结果按照是否进展进行分类,进展组为视网膜动脉硬化出现或加重,无进展组包括视网膜动脉硬化分级不变或减轻。

本研究遵循《赫尔辛基宣言》，研究方案经北京大学人民医院伦理委员会批准(批文号:2021PHB058-001),所有参与者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 彩色眼底照相 采用免扩瞳眼底照相机 TRC-nw 300(日本拓普康公司)进行彩色眼底照相检查,按照统一标准在黑暗环境中进行。拍摄时以黄斑为中心,包含完整的视盘及黄斑结构。清晰眼底图像要求:(1)超过 80%的区域清晰易于区分,包括视盘、黄斑和上下视网膜血管弓 4 个主要区域;(2)漏光区域<30%;(3)无明显镜头耀斑、污点斑点和严重过度曝光。

1.2.2 图像标注 先由 2 名初级职称医师依据经验进行标注,若意见相同则保留标签,若意见不同则由第 3 名中级职称医师进行判断。按照 Scheie 分级法^[8]将视网膜动脉硬化进行分级。轻度视网膜动脉硬化定义为 1 级,即出现小动脉光反射增宽,有或无动静脉交叉压迫征(arteriovenous nicking, AVN)。中重度视网膜动脉硬化定义为 2~4 级,即小动脉光反射增宽明显,呈铜丝状或银丝状,AVN 严重。正常眼底则定义为视网膜血管动静脉比例约为 2:3,且无上述视网膜动脉硬化表现(图 1)。同时使用 Airdoc 自动分析软件将 2 000 张彩色眼底照片进行视网膜动脉硬化分析,该软件基于深度学习模型,采用 EfficientNet-B4 作为主干网络架构进行特征提取和分类,采用 Sigmoid 函数作为激活函数。该模型按照 Scheie 分级法对视网膜动脉硬化进行分级。

1.2.3 评估指标 详细记录体检人群一般情况,包括年龄、性别、个人生活方式(如吸烟、饮酒等)以及疾病史(高血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病)等相关信息。使用校准过的电子秤测量受检者的身高和体质量,并计算体质量指数(body mass index, BMI)。坐位血压在安静状态下测量,血压值测量 3 次计算平均值,记录受检者的收缩压和舒张压。高血压定义为收缩压 ≥ 140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或舒张压 ≥ 90 mmHg,或既往有高血压病史并口服降压药^[9]。使用 AU5800 生化分析仪(日本贝克曼公司)进行血生化检测,受检者在空腹状态下进行甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、LDL-C、空腹血糖、尿素、肌酐、尿酸及总胆红素检测。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 27.0.1 统计学软件和 R 语言 4.2.2 软件进行统计分析和作图。计量资料数据经

Kolmogorov-Smirnov 检验证实符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多个组间比较采用单因素方差分析;非正态分布者以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,多个组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料数据以频数和百分比表示,多个组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析评估基线 LDL-C 水平与视网膜动脉硬化进展的关联性。使用限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)回归模型分析探讨两者剂量-反应关系,其中模型取第 5、35、65、95 百分数,以中位数作为参照值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

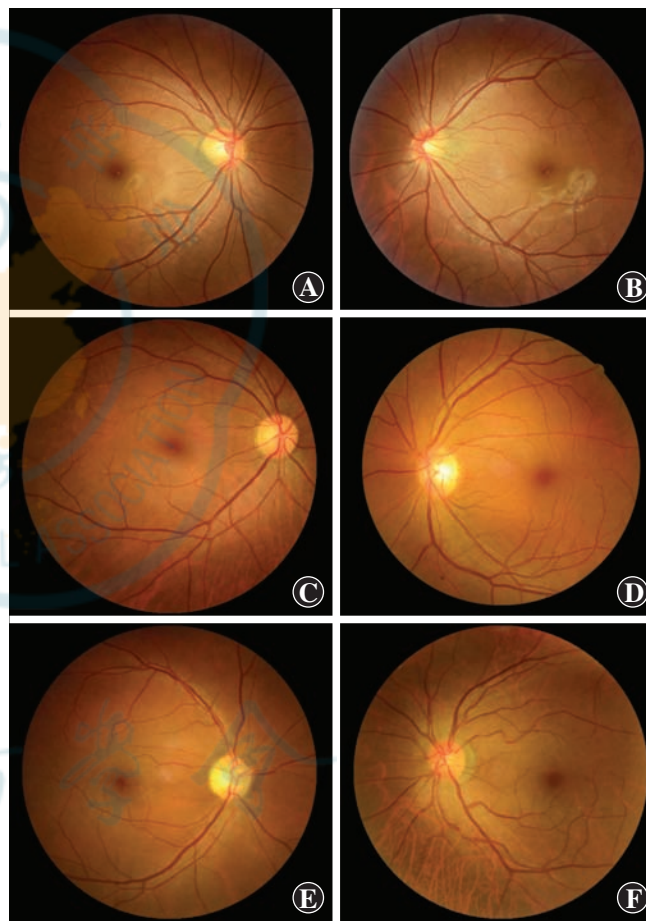


图 1 视网膜动脉硬化不同分级参考图 A、B:正常眼底 C、D:轻度视网膜动脉硬化 E、F:中重度视网膜动脉硬化 注:A、C、E 为右眼;B、D、F 为左眼

Figure 1 Different grades of retinal arteriosclerosis A, B: Normal fundus C, D: Mild retinal arteriosclerosis E, F: Moderate to severe retinal arteriosclerosis Note: A, C, and E were from right eyes and B, D, and F were from left eyes

2 结果

2.1 测试情况

经人工标注的 2 000 张彩色眼底照片中,430 张(占 21.50%)标记为轻度视网膜动脉硬化,81 张(占 4.05%)标记为中重度视网膜动脉硬化。将 2 000 张

彩色眼底照片进行测试,得到该模型识别轻度视网膜动脉硬化受试者工作特征曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.813, 敏感度为 0.781, 特异度为 0.815; 识别中重度视网膜动脉硬化的 AUC 为 0.797, 敏感度为 0.718, 特异度为 0.981。

2.2 受试者眼底情况

视网膜动脉硬化进展的发生率为 22.10% (426/1928)。基线眼底正常的受试者共 1588 人, 其中 24.87% (395/1588) 进展为轻度视网膜动脉硬化。基线为轻度视网膜动脉硬化的受试者共 340 人, 其中 9.12% (31/340) 进展为中重度视网膜动脉硬化。将人群按照 LDL-C 水平进行五等分分组^[10], 其中第 1 分组 (0.64 ~ 1.90 mmol/L) 389 人, 第 2 分组 (1.91 ~ 2.26 mmol/L) 387 人, 第 3 分组 (2.27 ~ 2.57 mmol/L) 384 人, 第 4 分组 (2.58 ~ 2.95 mmol/L) 385 人, 第 5 分组 (2.96 ~ 6.06 mmol/L) 383 人。

2.3 各组受试者眼底进展情况及基本特征比较

第 1、2、3、4、5 分组受试者眼底情况出现进展的比

例分别为 15.68% (61/389)、21.71% (84/387)、21.35% (82/384)、25.71% (99/385) 和 26.11% (100/383), 总体比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 15.97, P = 0.003$)。相较于低水平 LDL-C 人群, 高 LDL-C 水平人群的年龄偏大, 男性比例较高, 吸烟、饮酒、高血压比例高, BMI、甘油三酯、空腹血糖、尿素、肌酐、尿酸水平更高, HDL-C 水平更低, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (表 1)。

2.4 LDL-C 水平与视网膜动脉硬化进展的关联性

在调整性别、年龄、吸烟、饮酒、高血压、BMI、甘油三酯、HDL-C、尿素、肌酐、尿酸等混杂因素后, 以 LDL-C 第 1 分组作为参照, LDL-C 第 4 分组的 OR 值为 1.52 (95% CI: 1.04 ~ 2.22), LDL-C 第 5 分组的 OR 值为 1.45 (95% CI: 0.99 ~ 2.12), LDL-C 第 4 分组, 即 LDL-C 2.58 ~ 2.95 mmol/L 是视网膜动脉硬化进展的独立危险因素。另外, 调整混杂因素后显示 LDL-C 每增加 1 mmol/L, 视网膜动脉硬化进展风险增加 18% ($OR = 1.18, 95\% CI: 0.99 \sim 1.40$) (表 2)。

表 1 各组基线资料比较
Table 1 Comparison of baseline data among different groups

组别	例数	年龄 [M(Q ₁ , Q ₃), 岁] ^a	性别 (男/女, n) ^b	随访时间 [M(Q ₁ , Q ₃), 月] ^a	吸烟 [n(%)] ^b	饮酒 [n(%)] ^b	高血压 [n(%)] ^b	糖尿病 [n(%)] ^b	冠心病 [n(%)] ^b	BMI [M(Q ₁ , Q ₃), kg/m ²] ^a
第 1 分组	389	34(29, 39)	147/242	63(60, 72)	29(7.47)	32(8.25)	153(39.33)	67(17.22)	22(5.66)	21.5(19.6, 23.7)
第 2 分组	387	35(30, 40)	162/225	65(60, 72)	29(7.49)	40(10.34)	146(37.73)	73(18.86)	28(7.24)	21.8(20.2, 23.9)
第 3 分组	384	35(31, 42)	176/208	66(60, 72)	27(7.05)	34(8.88)	139(36.20)	64(16.67)	23(5.99)	22.9(20.7, 25.2)
第 4 分组	385	36(32, 43)	220/165	66(60, 72)	36(9.38)	48(12.50)	160(41.67)	77(20.05)	30(7.81)	24.0(21.8, 26.5)
第 5 分组	383	38(33, 46)	245/138	69(61, 72)	57(14.96)	54(14.17)	186(48.69)	80(20.94)	35(9.16)	24.4(22.5, 26.4)
H χ^2 值		69.65	73.48	15.59	19.89	9.82	15.20	3.33	4.67	185.80
P 值		<0.001	<0.001	0.004	<0.001	0.044	0.004	0.505	0.323	<0.001

组别	例数	甘油三酯 [M(Q ₁ , Q ₃), mmol/L] ^a	HDL-C [M(Q ₁ , Q ₃), mmol/L] ^a	空腹血糖 [M(Q ₁ , Q ₃), mmol/L] ^a	尿素 [M(Q ₁ , Q ₃), mmol/L] ^a	肌酐 [M(Q ₁ , Q ₃), μ mol/L] ^a	尿酸 [M(Q ₁ , Q ₃), μ mol/L] ^a	总胆红素 [M(Q ₁ , Q ₃), μ mol/L] ^a
第 1 分组	389	0.74(0.53, 1.07)	1.54(1.29, 1.79)	5.16(4.91, 5.47)	4.04(3.47, 4.81)	59.60(51.07, 71.74)	293.21(247.83, 351.58)	15.59(11.80, 19.90)
第 2 分组	387	0.82(0.63, 1.17)	1.53(1.29, 1.75)	5.16(4.92, 5.48)	4.12(3.43, 4.81)	59.38(51.84, 73.13)	294.72(253.41, 358.70)	15.00(11.50, 20.20)
第 3 分组	384	0.97(0.70, 1.36)	1.50(1.29, 1.74)	5.20(4.96, 5.47)	4.20(3.50, 5.03)	63.48(53.99, 74.16)	316.44(262.65, 387.94)	14.90(12.28, 19.50)
第 4 分组	385	1.18(0.81, 1.82)	1.44(1.25, 1.66)	5.32(5.04, 5.62)	4.41(3.73, 5.08)	67.10(56.22, 77.51)	345.94(284.30, 403.07)	15.50(11.90, 19.40)
第 5 分组	383	1.36(0.94, 1.80)	1.43(1.30, 1.64)	5.33(5.09, 5.69)	4.46(3.80, 5.25)	70.13(57.02, 78.91)	364.04(295.08, 415.85)	15.31(12.20, 19.40)
H 值		249.27	19.93	62.80	36.08	62.46	131.86	0.28
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.991

注: (a: Kruskal-Wallis H 检验; b: χ^2 检验) 第 1、2、3、4、5 分组 LDL-C 水平分别为 0.64~1.90、1.91~2.26、2.27~2.57、2.58~2.95、2.96~6.06 mmol/L BMI: 体质量指数; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇

Note: (a: Kruskal-Wallis H test, b: χ^2 test) LDL-C level was 0.64-1.90, 1.91-2.26, 2.27-2.57, 2.58-2.95, 2.96-6.06 mmol/L in groups 1, 2, 3, 4, 5, respectively BMI: body mass index; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol

表 2 LDL-C 与视网膜动脉硬化进展的 Logistic 回归分析
Table 2 Logistic regression analysis of LDL-C and progression of retinal arteriosclerosis

	模型 1			模型 2			模型 3		
	OR	95%CI	P 值	OR	95%CI	P 值	OR	95%CI	P 值
Per 1 mmol/L	1.21	1.02-1.43	0.026	1.16	0.98-1.38	0.086	1.18	0.99-1.40	0.068
LDL-C (五分组)									
第 1 分组	1.00			1.00			1.00		
第 2 分组	1.45	1.00-2.10	0.050	1.45	0.99-2.12	0.058	1.43	0.97-2.09	0.068
第 3 分组	1.34	0.92-1.95	0.124	1.34	0.91-1.96	0.134	1.35	0.92-1.98	0.130
第 4 分组	1.64	1.14-2.36	0.008	1.50	1.03-2.19	0.035	1.52	1.04-2.22	0.032
第 5 分组	1.53	1.06-2.21	0.024	1.43	0.98-2.08	0.067	1.45	0.99-2.12	0.058
线性趋势检验 P 值		0.024			0.104			0.082	

注:模型 1 调整性别、年龄;模型 2 调整性别、年龄、高血压、BMI;模型 3 调整性别、年龄、吸烟、饮酒、高血压、BMI、甘油三酯、HDL-C、尿素、肌酐、尿酸 第 1、2、3、4、5 分组 LDL-C 水平分别为 0.64~1.90、1.91~2.26、2.27~2.57、2.58~2.95、2.96~6.06 mmol/L LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;OR:比值比;CI:可信区间

Note: Model 1 adjusted for sex and age, Model 2 adjusted for sex, age, hypertension and BMI, Model 3 adjusted for sex, age, smoking, alcohol use, hypertension, BMI, triglycerides, HDL-C, urea, creatinine and uric acid LDL-C level was 0.64-1.90, 1.91-2.26, 2.27-2.57, 2.58-2.95, 2.96-6.06 mmol/L in groups 1, 2, 3, 4, 5, respectively LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; OR: odds ratio; CI: confidence interval

2.5 LDL-C 水平与视网膜动脉硬化进展的剂量-反应关系

基于前述多因素 Logistic 回归分析中的模型 3 绘制 RCS, RCS 分析显示两者存在显著的非线性关系 ($P_{\text{总体}} = 0.031, P_{\text{非线性}} = 0.045$)。曲线呈现 L 型, 手动标记 RCS 曲线最高点拐点 2.34 mmol/L。当 LDL-C < 2.34 mmol/L 时, 视网膜动脉硬化进展风险随 LDL-C 的水平升高而增加; 当 LDL-C > 2.34 mmol/L 时, 这种关系不明显 (图 2)。

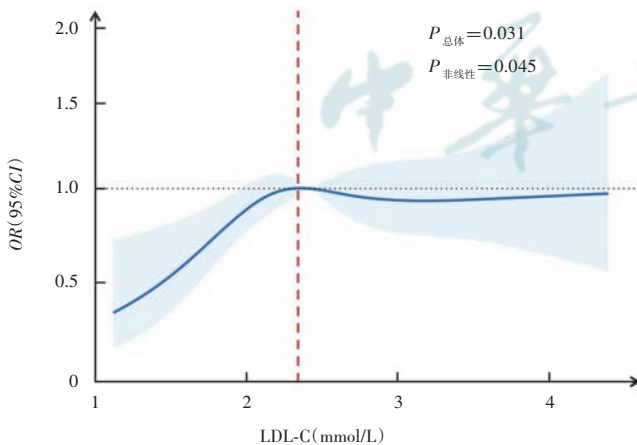


图 2 LDL-C 与视网膜动脉硬化进展的剂量-反应关系 OR 值调整性别、年龄、吸烟、饮酒、高血压、BMI、甘油三酯、HDL-C、尿素、肌酐、尿酸 OR: 比值比; CI: 可信区间; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇

Figure 2 Dose-response relationship between LDL-C and progression of retinal arteriosclerosis Adjusted for age, sex, smoking, alcohol use, hypertension, BMI, triglycerides, HDL-C, urea, creatinine and uric acid OR: odds ratio; CI: confidence interval; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol

2.6 阈值效应分析

根据图 2 中 RCS 曲线中的拐点 2.34 mmol/L 进行拐点分析, 调整混杂因素后发现, 当 LDL-C < 2.34 mmol/L 时, 则 LDL-C 水平每升高 1 mmol/L, 视网膜动脉硬化进展风险增加 97% ($OR = 1.97, 95\%CI: 1.10 \sim 3.62$); 当 LDL-C \geq 2.34 mmol/L 时, 视网膜动脉硬化进展的风险趋于平缓。

3 讨论

早期关于眼底动脉硬化的研究主要是小样本横断面研究^[11-12], 近年来逐渐

有大样本量研究以及少量纵向研究报道^[13-16]。本研究属于大样本量回顾性纵向研究, 结果显示 LDL-C 对视网膜动脉硬化进展的影响存在阈值效应。

既往研究已经证实 LDL-C 与动脉粥样硬化性心血管疾病和冠状动脉疾病之间的因果关系^[17]。在临床实践中, LDL-C 是心血管疾病患者血脂管理的主要目标。但是 LDL-C 与外周微血管疾病, 尤其是视网膜病变之间的关联存在争议。一项纳入 296 例糖尿病患者的横断面研究显示, LDL-C 升高与糖尿病视网膜病变有关^[18]。在糖尿病视网膜病变患者中, 高 LDL-C 水平与糖尿病性黄斑水肿风险增加相关^[19]。一项 meta 分析显示, 在糖尿病视网膜病变患者中, 降脂药物对于疾病进展具有延缓作用, 这可能与可降低糖尿病性黄斑水肿发生的风险有关^[20]。高胆固醇血症与视网膜微血管功能障碍显著相关, 而 LDL-C 被认为是小动脉扩张的阴性预测因子^[21]。然而一些研究却得到相反的结论。有研究显示糖尿病视网膜病变与血脂水平无显著性关联^[22], 而视网膜硬性渗出与 LDL-C 水平有关^[23]。一项孟德尔随机化研究同样显示, 高 LDL-C 水平与视网膜病变无关^[24]。他汀类药物治疗不影响糖尿病视网膜病变进展^[25]。另外, Leung 等^[26]研究发现 LDL-C 与视网膜微血管体征, 包括局灶性小动脉狭窄、AVN 以及微血管瘤、出血、渗出等视网膜病变无关。

本研究表明, LDL-C 对视网膜动脉硬化进展具有阈值效应, 阈值为 2.34 mmol/L。当 LDL-C < 2.34 mmol/L 时, 视网膜动脉硬化进展风险随 LDL-C 水平升高而增加, 是其独立危险因素; 而当 LDL-C \geq 2.34 mmol/L

时, LDL-C 水平升高与视网膜动脉硬化进展风险增加无关。这种关系在既往研究中少有报道。根据《中国血脂管理指南(2023 年)》,对于动脉粥样硬化性心血管疾病一级预防低危人群, LDL-C 合理水平应控制在 3.4 mmol/L 以下;而中、高危人群,目标值应控制在 2.6 mmol/L 以下^[27]。通过降低 LDL-C 水平来减缓视网膜动脉硬化的进展, LDL-C 目标水平设置应更加严格。

LDL 是血浆中含量最丰富的致动脉粥样硬化性脂蛋白。动脉硬化早期阶段涉及内皮功能障碍,当血管内皮细胞受到各种刺激因素的影响时,其通透性增加,使得脂蛋白能够穿过内皮,造成内皮下大量聚积。LDL 被动脉壁细胞氧化修饰形成氧化 LDL 并被巨噬细胞的清道夫受体识别和快速摄取,促进巨噬细胞形成泡沫细胞^[28]。既往研究发现视网膜硬性渗出部分由富含脂质的巨噬细胞组成^[29]。但视网膜动脉粥样硬化却非常少见,这是由血管壁的结构决定^[30]。我们推测这可能是造成 LDL-C 阈值效应的原因。

眼底动脉硬化早期患者通常无明显症状,常在健康体检中偶然发现。眼底动脉作为全身微循环的观察窗口,其硬化程度能在一定程度反映全身小动脉硬化情况。另外,严重的动脉硬化可损害视力,因此减少或者减缓眼底动脉硬化的发生对于保护视网膜血管、预防心血管疾病的发生也非常重要。

本研究仍存在一定的局限性。首先,由于本研究为回顾性研究,受试者来自北京怡健殿诊所的健康体检人群,人群主要为中青年,而动脉硬化通常发生在老年人群中,导致本研究中动脉硬化人群发病率较低,对最终结果造成偏倚。其次,动脉硬化是一种缓慢发展的疾病,本研究随访时间较短,部分人群不能做到规律随访,需要长期观察才能得出科学结论,因此随访时间应尽可能延长。最后,本研究采用深度学习模型读片,模型性能测试结果受测试人群的影响,存在一定偏倚,且样本量越小,造成的偏倚可能越严重。深度学习模型读片虽然一致性较高,但是特异性、敏感性仍有欠缺,会对最终研究结果造成一定误差。因此,下一步需要进行更长时间的前瞻性纵向队列研究来进一步明确两者关系。

综上所述,深度学习模型在视网膜动脉硬化的识别中表现出较高准确性,可用于辅助科学研究。本研究发现 LDL-C 对于视网膜动脉硬化的影响具有阈值效应,阈值为 2.34 mmol/L,为预防视网膜动脉硬化进展提供了理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 罗澜: 酝酿和设计试验、采集数据、分析/解释数据、统

计分析、起草文章;孙遥遥、姚昱欧: 酝酿和设计试验、指导研究、对文章的知识性内容作批评性审阅;周思锦: 采集数据、分析/解释数据、统计分析;张胜楠: 采集数据;马彤、琚烈、常献刚: 分析/解释数据;赵明威: 酝酿和设计试验、指导研究、对文章的知识性内容作批评性审阅及定稿

参考文献

- [1] Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis [J/OL]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 56 [2024-05-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31420554/>. DOI: 10.1038/s41572-019-0106-z.
- [2] Kario K, Kanegae H, Oikawa T, et al. Hypertension is predicted by both large and small artery disease [J]. Hypertension, 2019, 73(1): 75-83. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11800.
- [3] Dumitrascu OM, Demaerschalk BM, Valencia Sanchez C, et al. Retinal microvascular abnormalities as surrogate markers of cerebrovascular ischemic disease: a meta-analysis [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(7): 1960-1968. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.041.
- [4] Allon R, Aronov M, Belkin M, et al. Retinal microvascular signs as screening and prognostic factors for cardiac disease: a systematic review of current evidence [J]. Am J Med, 2021, 134(1): 36-47. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.07.013.
- [5] Matsuoka S, Kaneko H, Okada A, et al. Association of retinal atherosclerosis assessed using Keith-Wagener-Barker system with incident heart failure and other atherosclerotic cardiovascular disease: analysis of 319,501 individuals from the general population [J]. Atherosclerosis, 2022, 348: 68-74. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.02.024.
- [6] Tedeschi-Reiner E, Reiner Z, Sonicki Z. Atherosclerosis of retinal arteries in men: role of serum lipoproteins and apoproteins [J]. Croat Med J, 2004, 45(3): 333-337.
- [7] Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al. The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons: the Cardiovascular Health Study [J]. Ophthalmology, 2003, 110(4): 658-666. DOI: 10.1016/S0161-6420(02)01931-0.
- [8] Scheie HG. Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis [J]. AMA Arch Ophthalmol, 1953, 49(2): 117-138. DOI: 10.1001/archophth.1953.0092002122001.
- [9] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版) [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.
Writing Group of 2018 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension, Chinese Hypertension League, Chinese Society of Cardiology, et al. 2018 Chinese guidelines for the management of hypertension [J]. Chin J Cardiovasc Med, 2019, 24(1): 24-56. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.
- [10] 阙云龙, 李咏梅, 唐敏华, 等. 社区人群血脂水平与非酒精性脂肪肝病发病风险队列研究 [J]. 中国预防医学杂志, 2024, 25(5): 519-525. DOI: 10.16506/j.1009-6639.2024.05.002.
Kan YL, Li YM, Tang MH, et al. A prospective cohort study on the association between blood lipid levels and the risk of non-alcoholic fatty liver disease in a community population [J]. Chin Prev Med, 2024, 25(5): 519-525. DOI: 10.16506/j.1009-6639.2024.05.002.
- [11] Masugata H, Senda S, Hoshikawa J, et al. Relationship of cardiac hypertrophy and diastolic dysfunction assessed by echocardiography with atherosclerosis in retinal arteries in hypertensive patients [J]. Clin Exp Hypertens, 2008, 30(7): 520-529. DOI: 10.1080/10641960802251909.
- [12] Ghorbanihaghjo A, Javadzadeh A, Argani H, et al. Lipoprotein (a), homocysteine, and retinal arteriosclerosis [J]. Molecular Vision, 2008, 14: 1692-1697.
- [13] Liu Q, Liu C, Gao Y, et al. Gender-specific association between serum uric acid and incident fundus arteriosclerosis in Chinese population: a retrospective cross-sectional study [J/OL]. Sci Rep, 2020, 10(1): 8595 [2024-05-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32451435/>. DOI: 10.1038/s41598-020-65575-z.
- [14] Liu C, Yang X, Ji M, et al. Sex-specific association between carotid atherosclerosis and fundus arteriosclerosis in a Chinese population: a

- retrospective cross-sectional study [J/OL]. Eur J Med Res, 2023, 28(1) : 518 [2024-05-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37968750/>. DOI: 10.1186/s40001-023-01508-6.
- [15] Dong Y, Liu C, Wang J, et al. Association between total bilirubin and gender-specific incidence of fundus arteriosclerosis in a Chinese population: a retrospective cohort study [J/OL]. Sci Rep, 2023, 13(1) : 11244 [2024-05-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37433836/>. DOI: 10.1038/s41598-023-38378-1.
- [16] Geng R, Feng Q, Ji M, et al. Sex-specific association of serum uric acid trajectories with risk of incident retinal arteriosclerosis in Chinese population: a population-based longitudinal study [J/OL]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10 : 1116486 [2024-05-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36926048/>. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1116486.
- [17] Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights; a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel [J]. Eur Heart J, 2020, 41(24) : 2313-2330. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz962.
- [18] Klein R, Marino EK, Kuller LH, et al. The relation of atherosclerotic cardiovascular disease to retinopathy in people with diabetes in the Cardiovascular Health Study [J]. Br J Ophthalmol, 2002, 86(1) : 84-90. DOI: 10.1136/bjo.86.1.84.
- [19] Jeong H, Maatouk CM, Russell MW, et al. Associations between lipid abnormalities and diabetic retinopathy across a large United States national database [J]. Eye (Lond), 2024, 38(10) : 1870-1875. DOI: 10.1038/s41433-024-03022-3.
- [20] Shi R, Zhao L, Wang F, et al. Effects of lipid-lowering agents on diabetic retinopathy: a meta-analysis and systematic review [J]. Int J Ophthalmol, 2018, 11(2) : 287-295. DOI: 10.18240/ijo.2018.02.18.
- [21] Nägele MP, Barthelmes J, Ludovici V, et al. Retinal microvascular dysfunction in hypercholesterolemia [J]. J Clin Lipidol, 2018, 12(6) : 1523-1531. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.07.015.
- [22] van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, et al. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the Hoorn study [J]. Arch Ophthalmol, 2003, 121(2) : 245-251. DOI: 10.1001/archophth.121.2.245.
- [23] Klein R, Sharrett AR, Klein BE, et al. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes; the atherosclerosis risk in communities study [J]. Ophthalmology, 2002, 109(7) : 1225-1234. DOI: 10.1016/s0161-6420(02)01074-6.
- [24] Emanuelsson F, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, et al. Impact of LDL cholesterol on microvascular versus macrovascular disease: a Mendelian randomization study [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(11) : 1465-1476. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.037.
- [25] Egan A, Byrne M. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes [J/OL]. Ir Med J, 2011, 104(2) : 37 [2024-05-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21465870/>.
- [26] Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, et al. Dyslipidaemia and microvascular disease in the retina [J]. Eye (Lond), 2005, 19(8) : 861-868. DOI: 10.1038/sj.eye.6701668.
- [27] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023年) [J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(3) : 221-255. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20230119-00038.
- Joint Committee on the Chinese Guidelines for Lipid Management. Chinese guidelines for lipid management (2023) [J]. Chin J Cardiol, 2023, 51(3) : 221-255. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20230119-00038.
- [28] Cao J, Nomura SO, Steffen BT, et al. Apolipoprotein B discordance with low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol in relation to coronary artery calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. J Clin Lipidol, 2020, 14(1) : 109-121. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.11.005.
- [29] Wolter JR, Goldsmith RI, Phillips RL. Histopathology of the starfish of the macular area in diabetic and angiospastic retinopathy [J]. AMA Arch Ophthalmol, 1957, 57(3) : 376-385. DOI: 10.1001/archophth.1957.00930050388009.
- [30] Emanuelsson F, Benn M. LDL-cholesterol versus glucose in microvascular and macrovascular disease [J]. Clin Chem, 2021, 67(1) : 167-182. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa242.

(收稿日期:2024-07-24 修回日期:2024-10-31)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

消息

《黄斑疾病》译著正式出版

由哈佛医学院博士 Ivana K. Kim 编著,国家眼部疾病临床研究中心主任许迅主审,河南省立眼科医院(河南省人民医院眼科)黄斑病亚专科董道权主任担任主译的黄斑病变学术著作《黄斑疾病》已于 2024 年 8 月由科学技术文献出版社出版发行。

本书是系列丛书 *Retina Atlas* 的第 3 卷,全书共 11 章,主要选取了干性年龄相关性黄斑变性、新生血管性年龄相关性黄斑变性、息肉样脉络膜血管病变、中心性浆液性脉络膜视网膜病变/脉络膜肥厚性疾病、病理性近视相关的近视性黄斑病变、眼底血管样条纹、拟眼组织胞浆菌病综合征、黄斑毛细血管扩张症 2 型、光损伤性视网膜病变、术后囊样黄斑水肿及新近才逐渐被大家认识的“中心凹旁渗出性血管异常复合体”等严重影响黄斑结构和功能的临床常见黄斑疾病,针对发病机制、临床表现、多模影像特征、临床治疗处理及随诊观察,提供全球视野下经过验证的最新指导性信息。该译著内容翔实,图文并茂,对青年眼科医师,尤其是从事眼底病的专业医师具有参考价值。

本书为 16 开,精装,定价 88.00 元,科学技术文献出版社官网 (<https://www.stdp.com.cn/home>)、当当网、京东商城、淘宝网均有销售,也可联系科学技术文献出版社销售部(联系电话:010-58882868/58882870)咨询购买。

(本刊编辑部)

