

# 基于多路径网络的多病种精准视网膜血管网络分割方法的建立及应用

张金泽 李嘉雄 王耿媛 袁进 肖鹏

中山大学中山眼科中心 眼病防治全国重点实验室 广东省眼科视觉科学重点实验室, 广州 510060

通信作者: 袁进: yuanjincornea@126.com; 肖鹏: xiaopengaddis@hotmail.com

**【摘要】** **目的** 建立一种适用于眼底多病种的精准视网膜血管网络分割方法, 探讨不同类型眼底疾病的视网膜血管形态参数变化规律。 **方法** 采用回顾性研究方法, 收集 2020 年 1 月至 2023 年 12 月在中山大学中山眼科中心就诊的眼底病患者 829 例及健康受试者 146 名的彩色眼底照相数据。将多路径分割网络进行微调, 输入眼底图像血管分割公开数据集中糖尿病视网膜病变 (DR)、青光眼以及年龄相关性黄斑变性 (AMD) 患者及健康成人的彩色眼底照相数据进行训练, 直至模型 loss 值不再下降, 最终得到完成训练的多病种视网膜血管分割模型。应用本课题组之前开发的视网膜血管形态特征分析方法, 对受试者以黄斑为中心的彩色眼底图像进行分析, 提取视网膜血管分型维数 ( $D_f$ )、血管面积比 (VAR)、平均血管直径 ( $D_m$ ) 和扭曲度 ( $\tau$ ) 等形态特征参数, 比较不同疾病组的视网膜血管形态特征参数。 **结果** 构建的多病种彩色眼底照相血管分割模型在测试集上的准确率为 0.987, 受试者工作特征曲线下面积为 0.995。校正年龄和性别后, 不同组间  $D_{f校正}$ 、 $VAR_{校正}$ 、 $D_{m校正}$  和  $\tau$  总体比较差异均有统计学意义 ( $F=27.87, 47.60, 26.48, 4.63$ , 均  $P<0.001$ ), 其中 AMD 组、DR 组、糖尿病性黄斑水肿 (DME) 组、视网膜色素变性 (RP) 组、视网膜分支静脉阻塞 (BRVO) 组和视网膜中央静脉阻塞 (CRVO) 组  $D_{f校正}$  较健康对照组显著下降, 差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ ); 除视神经炎组和中心性浆液性脉络膜视网膜炎组外其他所有疾病组  $VAR_{校正}$  较健康对照组显著下降, 差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ ); DME 组、青光眼组、RP 组、BRVO 组和 CRVO 组  $D_{m校正}$  较健康对照组显著下降, 差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。  $\tau$  不受年龄和性别影响, 无需校正。DR 组和 DME 组  $\tau$  较健康对照组显著上升, 差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。 **结论** 成功构建了适用于眼底多病种的视网膜血管精准分割方法, 该方法在视网膜多病种彩色眼底照相视网膜血管分割中均显示出高准确率。不同眼底疾病的视网膜血管形态特征存在显著差异。

**【关键词】** 视网膜疾病; 视网膜血管; 人工智能; 彩色眼底照相; 形态学参数

**基金项目:** 国家自然科学基金重点项目 (82230033); 国家自然科学基金面上项目 (82271133); 广东省自然科学基金面上项目 (2022A1515011486); 中山大学高校基本科研业务费项目 (24ykb009); 眼科学国家重点实验室基础研究基金

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240731-00215

## Development and application of an accurate retinal vascular network segmentation method for multiple diseases based on a multi-path network

Zhang Jinze, Li Jiexiong, Wang Gengyuan, Yuan Jin, Xiao Peng

State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Guangzhou 510060, China

Corresponding authors: Yuan Jin, Email: yuanjincornea@126.com; Xiao Peng, Email: xiaopengaddis@hotmail.com

**【Abstract】** **Objective** To establish an accurate retinal vascular network segmentation method for multiple fundus diseases, and to investigate the changing patterns of retinal vascular morphological parameters in these diseases. **Methods** A retrospective study was conducted. Color fundus photography data of 829 patients with fundus diseases and 146 healthy adults were collected at Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University from January 2020 to December 2023. The multi-path segmentation network was fine-tuned, and the color fundus photography data of diabetic retinopathy (DR), glaucoma and age-related macular degeneration (AMD) patients and healthy adults in the fundus image vessel segmentation public dataset were input for training until the loss value of the

model stopped decreasing, and finally the trained multi-disease retinal vascular segmentation model was obtained. The retinal blood vessel morphological characteristics analysis method previously developed by our research group was used to analyze the subjects' color fundus images centered on the macula, the retinal blood vessel fractal dimension ( $D_f$ ), vascular area ratio (VAR), mean diameter ( $D_m$ ), tortuosity ( $\tau$ ) and other morphological characteristics parameters were extracted and compared among various disease groups. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University (No. 2023KYPJ344). Written informed consent was obtained from each subject. **Results** The accuracy of the multi-disease color fundus photography vessel segmentation model on the test set was 0.987, and the area under the receiver operating characteristic curve was 0.995. After adjustment for age and sex, there were statistically significant differences in adjusted  $D_f$ , adjusted VAR, adjusted  $D_m$  and  $\tau$  among different groups ( $F=27.87, 47.60, 26.48, 4.63$ ; all at  $P<0.001$ ). Adjusted  $D_f$  in AMD group, DR group, diabetic macular edema (DME) group, retinitis pigmentosa (RP) group, branch retinal vein occlusion (BRVO) group and central retinal vein occlusion (CRVO) group was significantly decreased than in normal control group, and the differences were statistically significant (all at  $P<0.05$ ). Adjusted VAR in all disease groups except optic neuritis group and central serous chorioretinopathy group was significantly decreased compared with normal control group, and the differences were statistically significant (all at  $P<0.05$ ). The adjusted  $D_m$  in DME, glaucoma, RP, BRVO and CRVO groups was significantly decreased than that in normal control group, and the differences were statistically significant (all at  $P<0.05$ ).  $\tau$  was not affected by age or sex and did not require adjustment.  $\tau$  in DR group and DME group was significantly increased compared with normal control group, and the differences were statistically significant (both at  $P<0.05$ ). **Conclusions** An accurate retinal blood vessel segmentation method for various fundus diseases was successfully constructed. This method shows high accuracy in retinal blood vessel segmentation in color fundus photographs of various retinal diseases. There are significant differences in the morphological characteristics of retinal blood vessels among different retinal diseases.

[Key words] Retinal diseases; Retinal vessels; Artificial intelligence; Color fundus photography; Morphological parameters

**Fund program:** Key Program of the National Natural Science Foundation of China (82230033); National Natural Science Foundation of China (82271133); Applied Basic Research Foundation of Guangdong Province (2022A1515011486); Fundamental Research Funds for the Central Universities, Sun Yat-sen University (24yqjb009); Fundamental Research Funds of the State Key Laboratory of Ophthalmology

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20240731-00215

视网膜是人体重要的视觉感受器,其血管网络的完整性和正常功能对维持视力至关重要<sup>[1]</sup>。大部分眼底疾病,如糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD),甚至心血管疾病等都会导致视网膜血管网络出现异常变化,从而引发视力损害<sup>[2-4]</sup>。及时准确检测和诊断视网膜血管网络的异常变化对于及早发现和治疗相关的眼部疾病具有重要意义。基于眼底图像进行视网膜血管网络分割,能够提取出丰富的定量指标,为眼底病变的诊断和监测提供客观依据<sup>[5-7]</sup>。然而现有算法普遍存在鲁棒性弱的局限性,难以实现复杂临床场景下的多病种彩色眼底照相精准视网膜血管分割。

目前用于视网膜血管分割训练的常用数据集,如 DRIVE、STARE 和 CHASE\_DB1 等仅包含了有限疾病分类的视网膜血管数据<sup>[8-10]</sup>,与真实临床场景采集彩色眼底照相数据存在显著差异。Jin 等<sup>[11]</sup>为了解决传统视网膜血管数据集的局限性,收集并发布了 1 个包

含正常和 DR、青光眼、AMD 眼底疾病数据的眼底图像血管分割(fundus image vessel segmentation, FIVES)数据集,是目前最大的视网膜血管分割数据集,对于推动视网膜血管分割算法的发展具有重要意义。

在众多自动化视网膜分割方法中,以 U-Net 为代表的卷积神经网络(convolutional neural networks, CNN)方法应用最为广泛<sup>[12]</sup>。多路径 Ladder-Net 是一种基于 U-Net 架构的深度学习模型,具有编码-解码的双向信息流动机制,能够更好地融合低层次的细节信息和高层次的语义信息,在图像分割任务中表现出色<sup>[13]</sup>。相比于传统的 U-Net, Ladder-Net 在保留局部特征的同时,也能够更好地捕捉全局语义信息,从而提高了分割的精度和鲁棒性。基于多路径分割方法并结合 FIVES 多病种彩色眼底照相数据,有望开发一种适用于多病种的精准视网膜血管网络分割方法。

本研究拟采用 FIVES 数据集结合多路径 Ladder-Net 方法,开发一种适用于多病种的精准视网膜血管网络分割方法,并将其应用于不同类型眼底疾病的诊

断与监测,为眼底疾病的早期诊断和疾病监测提供有力的影像学支撑,促进精准医疗的发展。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用回顾性研究方法,纳入 2020 年 1 月至 2023 年 12 月首诊于中山大学中山眼科中心的眼底病患者 829 例及健康受试者 146 名,其中男 479 例,女 496 例;年龄 18~91 岁,平均(48.73±16.82)岁;所有受试者的基本情况见表 1。收集各受试者任意一眼以黄斑为中心的 50°彩色眼底照相数据。纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)病历记录系统有明确的诊断记录,且仅患有单一眼底疾病(非高度近视的屈光不正除外)。排除标准:(1)彩色眼底照相成像质量不佳者;(2)有眼科手术史。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经中山大学中山眼科中心伦理委员会审查批准(批文号:2023KYPJ344),所有参与者均签署知情同意书。

表 1 不同组间年龄和性别差异比较  
Table 1 Comparison of age and sex differences among different groups

组别	例数	年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁) <sup>a</sup>	性别(男/女,n) <sup>b</sup>
健康对照组	146	29.35±1.69	76/70
AMD 组	86	68.45±9.30	33/53
DR 组	142	57.92±10.32	76/66
DME 组	55	57.91±11.88	22/33
青光眼组	16	46.88±16.70	8/8
视神经炎组	59	42.68±15.51	32/27
CSC 组	69	48.46±11.38	28/41
RP 组	150	39.19±14.00	79/71
BRVO 组	148	54.96±11.25	84/64
CRVO 组	104	51.05±15.20	41/63
$F/\chi^2$ 值		91.85	18.17
$P$ 值		<0.001	0.033

注:(a:单因素方差分析;b: $\chi^2$  检验) AMD:年龄相关性黄斑变性;DR:糖尿病视网膜病变;DME:糖尿病性黄斑水肿;CSC:中心性浆液性脉络膜视网膜病变;RP:视网膜色素变性;BRVO:视网膜分支静脉阻塞;CRVO:视网膜中央静脉阻塞

Note:(a:One-way ANOVA;b: $\chi^2$  test) AMD:age-related macular degeneration;DR:diabetic retinopathy;DME:diabetic macular edema;CSC:centeral serous chorioretinopathy;RP:retinitis pigmentosa;BRVO:branch retinal vein occlusion;CRVO:centeral retinal vein occlusion

### 1.2 方法

1.2.1 模型构建 采用基于 U-Net 的多路径网络构建血管分割模型,以提取捕获更复杂的血管特征<sup>[13]</sup>。

算法模型采用多分支 CNN,拥有多个编码器和解码器分支,并在每层相邻分支之间采用跳跃链接,使得特征在不同空间尺度上得到充分的提取和融合,从而提升分割的精度和鲁棒性。为了优化模型的性能,减少参数数量并提高训练稳定性,引入共享权重的残差块,在平衡模型复杂度和训练稳定性之间取得良好效果。在同一个残差块内,2 个卷积层共享相同权重,显著降低了参数规模。同时,在 2 层之间加入 dropout 层,有效防止过拟合现象,确保模型在泛化能力上的优越表现。这种设计充分结合残差连接和 dropout 正则化的优点,共同推动模型分割性能的有效提升。模型输入层采用 3×3 卷积,并结合修正线性单元(rectified linear unit, ReLU)激活函数进行初步特征提取。在下采样过程中,模型未使用传统的池化层,而是通过步长为 2 的 3×3 卷积操作实现特征图的降采样。对于上采样部分,模型采用步长为 2 的 3×3 转置卷积,以恢复空间分辨率。共享残差块的设计包括以下组成部分:进行 3×3 卷积,并紧随批归一化和 ReLU 激活函数,引入随机失活层减少过拟合风险,再次进行 3×3 卷积,该卷积层共享前述 3×3 卷积的权重,依次通过批归一化、残差连接和 ReLU 激活函数组成整个共享残差块的运算(图 1)。

多病种彩色眼底照相精准血管分割模型训练与测试数据来源于公开数据集 FIVES。FIVES 数据集共包含 800 张彩色眼底照片,包括健康受试者、AMD 患者、DR 患者和青光眼患者各 200 张。图像来自 4~83 岁的 573 名受试者,其中 DR 患者包含 1 型和 2 型糖尿病患者,青光眼患者包括开角型青光眼和闭角型青光眼患者。更为详细的数据收集以及图像标注过程见文献[11]。训练集包含 600 张眼底图像,测试集包含 200 张眼底图像。训练集包括 AMD、DR、青光眼患者和健康受试者 4 类关键图像各 150 张,测试集由 AMD、DR、青光眼患者和健康受试者图像各 50 张组成,确保模型评估的全面性和客观性。在数据预处理阶段,遵循严谨的图像处理流程,将彩色眼底照相图像转为灰度模式,采用 Z-score 标准化进行像素强度的归一化,配合最小-最大缩放技术确保输入特征的一致性和可比性。利用限制对比度自适应直方图均衡化算法进行图像增强,以提高血管结构的对比度,并将处理后的图像输入到多分支 CNN 进行模型的训练,直至模型 loss 值不再下降。采用 PyTorch 深度学习框架,并在 NVIDIA TITAN XP 12GB GPU 上进行模型的训练和测试。训练过程中使用交叉熵损失函数和 Adam 优化器,模型的超参数学习率设为 0.000 5,训练周期为 50 次。

**1.2.2 视网膜血管参数自动分析** 对受试者以黄斑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型维数(fractal dimension,  $D_f$ )、血管面积比(vessel area ratio, VAR)、平均血管直径(mean diameter,  $D_m$ )和扭曲度(tortuosity,  $\tau$ )。 $D_f$ 是一种描述分形空间填充程度的参数,用于衡量复杂形状的空间可用性和定量描述复杂形状的不规则性。描述了复杂的分形结构被划分为多个区域后,对分形的复杂性和不均匀性提供了更详细的评估。 $D_f$ 值越大,代表血管形态的复杂程度越高。VAR是感兴趣区域(region of interest, ROI)内血管像素值与总像素值的比值,代表血管在视网膜的占比情况,VAR越大,血管在视网膜的占比越高。 $D_m$ 是ROI内血管直径的平均值。 $\tau$ 的定义有很多种,包括曲线曲度(曲线的实际路径长度除以端点直线连接长度)和曲线曲率(总路径长度归一化获得的血管路径曲率平方的积分)等。本研究的 $\tau$ 是基于全局特征组合的 $\tau^{[14]}$ ,通过分析曲线曲度、曲率等血管扭曲相关参数最终的 $\tau$ ,反映了血管的平直或卷曲程度;较小的 $\tau$ 值表示视网膜血管更加平直。

**1.3 统计学方法**

采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计分析。为避免双眼相互作用的影响,任意选择每例患者单眼黄斑中心彩色眼底照相图像进行分析。计量资料数据经 Kolmogorov-Smirnov 检验证实符合正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  表示。各组各参数总体比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- $t$  检验。计数资料数据以频数和百分比

表示,各组各参数比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Bonferroni 事后检验校正所有  $P$  值,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

基于前期研究结果校正视网膜血管特征参数<sup>[15]</sup>,男性赋值为 0,女性赋值为 1。男性整体视网膜血管  $D_f$ 、VAR 较女性增加 ( $\beta_{Df} = 0.010, \beta_{VAR} = 0.053$ ),不同性别之间  $D_m$  和  $\tau$  差异均无统计学意义;年龄每增加 10 岁,整体视网膜血管  $D_f$  下降  $9.81 \times 10^{-4}$ , VAR 下降  $6.18 \times 10^{-3}$ ,  $D_m$  下降  $2.71 \times 10^{-2} \mu m$ 。则有  $D_{f校正} = D_f + 性别 \times 0.010 - [(年龄 - 平均年龄) / 10] \times (9.81 \times 10^{-4})$ ,  $VAR_{校正} = VAR + 性别 \times 0.053 - [(年龄 - 平均年龄) / 10] \times (6.18 \times 10^{-3})$ ,  $D_{m校正} = D_m - [(年龄 - 平均年龄) / 10] \times (2.71 \times 10^{-2})$ 。 $\tau$  与年龄、性别差异均无关,无需进行额外校正。

**2 结果**

**2.1 模型验证**

使用 FIVES 数据集集中的测试集数据对模型的分割性能进行验证,模型对视网膜血管分割的受试者工作特征曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.995,准确率为 0.987,敏感度为 0.877,特异度为 0.994, Dice 为 0.901,交并比(intersection over union, IOU)为 0.820。

**2.2 视网膜血管参数在不同眼底疾病中的分布差异**

在未校正年龄和性别时,不同组间  $D_f$ 、VAR、 $D_m$  和  $\tau$  总体比较差异均有统计学意义 ( $F = 28.32, 47.70, 25.79, 4.63$ , 均  $P < 0.001$ ),其中除 CSC 组外,所有疾

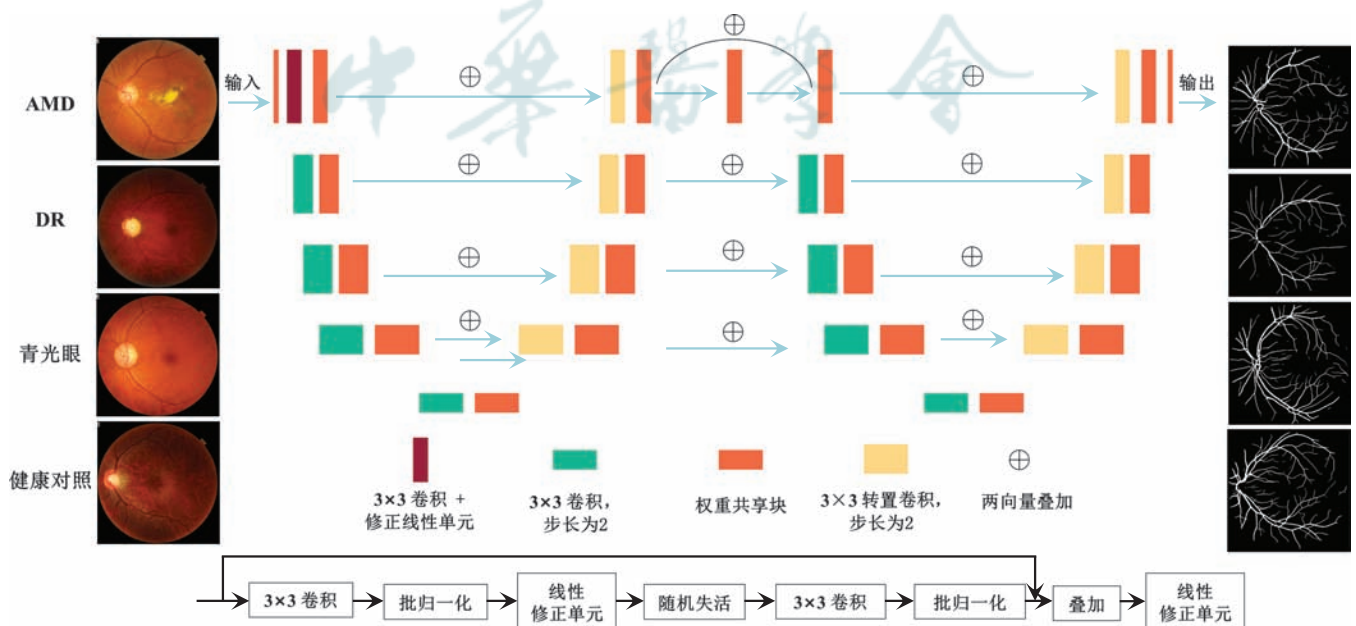


图 1 模型分割流程及结果 AMD:年龄相关性黄斑变性;DR:糖尿病视网膜病变

Figure 1 Model segmentation process and results AMD: age-related macular degeneration; DR: diabetic retinopathy

病组  $D_f$  均较健康对照组显著下降, DME 组下降最为显著, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ); 所有疾病组 VAR 均较健康对照组显著下降, 其中 DME 组下降最为显著, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ); 不同眼底疾病的  $D_m$  表现出不同的变化规律, 其中与健康对照组比较, CSC 组  $D_m$  显著上升, BRVO 组显著下降, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。DR 组和 DME 组  $\tau$  较健康对照组显著上升, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ) (表 2)。

校正年龄和性别影响因素后, DR 组、DME 组、青光眼组和 BRVO 组视网膜血管  $D_{f校正}$  较未校正有所上升; 所有分组视网膜血管 VAR<sub>校正</sub> 较未校正前显著上升; DR 组、DME 组、青光眼组、RP 组、CRVO 组视网膜血管  $D_{m校正}$  较未校正前显著下降, 视神经炎组、CSC 组、BRVO 组  $D_{m校正}$  较未校正前显著上升。不同组间  $D_{f校正}$ 、VAR<sub>校正</sub>、 $D_{m校正}$  和  $\tau$  总体比较差异均有统计学意义 ( $F = 27.87, 47.60, 26.48, 4.63$ , 均  $P < 0.001$ ), 其中 AMD 组、DR 组、DME 组、RP 组、BRVO 组、CRVO 组  $D_{f校正}$  较健康对照组显著下降, DME 组下降最为显著, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ); 除视神经炎组和 CSC 组外其他所有疾病组 VAR<sub>校正</sub> 较健康对照组显著下降, DME 组下降最为显著, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ); DME 组、青光眼组、RP 组、BRVO 组和 CRVO 组  $D_{m校正}$  较健康对照组显著下降, RP 组下降最为显著, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );  $\tau$  不受年龄、性别影响, 无需校正, 各疾病组  $\tau$  变化规律未发生改变 (表 3)。

表 2 不同组间视网膜血管特征参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Comparison of retinal vascular characteristic parameters among different groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	$D_f$	VAR (%)	$D_m$ ( $\mu m$ )	$\tau$
健康对照组	146	1.39±0.04	5.75±0.87	70.29±10.40	2.92±0.09
AMD 组	86	1.32±0.07 <sup>a</sup>	4.25±1.23 <sup>a</sup>	76.41±8.02	2.95±0.11
DR 组	142	1.31±0.07 <sup>a</sup>	4.25±1.29 <sup>a</sup>	78.46±5.36	2.98±0.11 <sup>a</sup>
DME 组	55	1.25±0.10 <sup>a</sup>	3.23±1.39 <sup>a</sup>	76.81±9.66	3.00±0.21 <sup>a</sup>
青光眼组	16	1.34±0.07 <sup>a</sup>	4.43±1.21 <sup>a</sup>	71.08±11.92	2.96±0.10
视神经炎组	59	1.37±0.05 <sup>a</sup>	5.05±1.13 <sup>a</sup>	70.89±8.66	2.96±0.11
CSC 组	69	1.39±0.04	5.69±0.92 <sup>a</sup>	73.84±7.46 <sup>a</sup>	2.91±0.10
RP 组	150	1.30±0.06 <sup>a</sup>	3.33±1.00 <sup>a</sup>	78.84±6.21	2.90±0.11
BRVO 组	148	1.30±0.11 <sup>a</sup>	4.10±1.60 <sup>a</sup>	65.55±8.76 <sup>a</sup>	2.98±0.16
CRVO 组	104	1.29±0.12 <sup>a</sup>	3.83±1.78 <sup>a</sup>	72.51±11.33	2.92±0.32
F 值		28.32	47.70	25.79	4.63
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$  (单因素方差分析, LSD-*t* 检验) AMD: 年龄相关性黄斑变性; DR: 糖尿病视网膜病变; DME: 糖尿病性黄斑水肿; CSC: 中心性浆液性脉络膜视网膜病变; RP: 视网膜色素变性; BRVO: 视网膜分支静脉阻塞; CRVO: 视网膜中央静脉阻塞;  $D_f$ : 分型维数; VAR: 血管面积比;  $D_m$ : 平均血管直径;  $\tau$ : 扭曲度

Note: Compared with normal control group, <sup>a</sup> $P < 0.05$  (One-way ANOVA, LSD-*t* test) AMD: age-related macular degeneration; DR: diabetic retinopathy; DME: diabetic macular edema; CSC: central serous chorioretinopathy; RP: retinitis pigmentosa; BRVO: branch retinal vein occlusion; CRVO: central retinal vein occlusion;  $D_f$ : fractal dimension; VAR: vessel area ratio;  $D_m$ : mean diameter;  $\tau$ : tortuosity

表 3 校正年龄和性别后不同组间视网膜血管特征参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 3 Comparison of retinal vascular characteristic parameters among different groups after adjustment for age and sex ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	$D_{f校正}$	VAR <sub>校正</sub> (%)	$D_{m校正}$ ( $\mu m$ )	$\tau$
健康对照组	146	1.39±0.04	5.77±0.87 <sup>a</sup>	77.93±5.38	2.92±0.09
AMD 组	86	1.32±0.07 <sup>a</sup>	4.28±1.23 <sup>a</sup>	76.95±8.02	2.95±0.11
DR 组	142	1.32±0.07 <sup>a</sup>	4.27±1.29 <sup>a</sup>	77.06±9.65	2.98±0.11 <sup>a</sup>
DME 组	55	1.26±0.10 <sup>a</sup>	3.25±1.39 <sup>a</sup>	71.33±11.96 <sup>a</sup>	3.00±0.21 <sup>a</sup>
青光眼组	16	1.35±0.06	4.45±1.20 <sup>a</sup>	70.84±8.50 <sup>a</sup>	2.96±0.10
视神经炎组	59	1.37±0.05	5.07±1.14	73.68±7.33	2.96±0.11
CSC 组	69	1.39±0.04	5.72±0.92	78.84±6.20	2.91±0.10
RP 组	150	1.30±0.06 <sup>a</sup>	3.35±1.00 <sup>a</sup>	65.30±8.65 <sup>a</sup>	2.90±0.11
BRVO 组	148	1.31±0.12 <sup>a</sup>	4.11±1.60 <sup>a</sup>	72.68±11.22 <sup>a</sup>	2.98±0.16
CRVO 组	104	1.29±0.12 <sup>a</sup>	3.86±1.79 <sup>a</sup>	70.35±10.31 <sup>a</sup>	2.92±0.32
F 值		27.87	47.60	26.48	4.63
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$  (单因素方差分析, LSD-*t* 检验) AMD: 年龄相关性黄斑变性; DR: 糖尿病视网膜病变; DME: 糖尿病性黄斑水肿; CSC: 中心性浆液性脉络膜视网膜病变; RP: 视网膜色素变性; BRVO: 视网膜分支静脉阻塞; CRVO: 视网膜中央静脉阻塞;  $D_f$ : 分型维数; VAR: 血管面积比;  $D_m$ : 平均血管直径;  $\tau$ : 扭曲度

Note: Compared with normal control group, <sup>a</sup> $P < 0.05$  (One-way ANOVA, LSD-*t* test) AMD: age-related macular degeneration; DR: diabetic retinopathy; DME: diabetic macular edema; CSC: central serous chorioretinopathy; RP: retinitis pigmentosa; BRVO: branch retinal vein occlusion; CRVO: central retinal vein occlusion;  $D_f$ : fractal dimension; VAR: vessel area ratio;  $D_m$ : mean diameter;  $\tau$ : tortuosity

### 3 讨论

本研究通过训练多路径网络开发了一种适用于眼底多病种的精准视网膜血管分割方法,并基于真实临床数据分析了视网膜血管特征参数在不同眼底疾病中的分布规律,发现不同眼底疾病的视网膜血管特征参数分布存在显著差异,可能是眼底疾病诊断和分类的敏感影像靶标。

既往研究中开发的视网膜血管分割方法多是基于 DRIVE、STARE 和 CHASE\_DB1 等公开数据集训练的,这些数据集主要由无眼底病变或是单一疾病的彩色眼底照片组成且图像数量较少(每个分类均小于 20 张图像)。而且大部分数据标注并未经过专业眼科医师进行标准化,可能存在标注不当等情况。同时这些数据集中的图像分辨率普遍较低,与真实临床场景采集彩色眼底照相数据存在显著差异。这种数据集的局限性导致训练的模型缺乏泛化能力,难以在复杂的临床场景中获得理想的分割效果<sup>[16-17]</sup>。本研究使用 FIVES 数据集训练分割方法,该数据集包含正常和 3 种眼底疾病的彩色眼底照片,均由经验丰富的眼科医师进行标注,图像质量高且标注准确,为本研究提供了可靠的训练和测试数据。相比于现有的视网膜血管数据集,FIVES 数据集具有更大的样本量和更多病种的代表性,从而提高了本研究中模型的泛化能力和适应性。同时本研究采用多路径 Ladder-Net 作为分割模型,该模型基于 U-Net 架构,并具有编码-解码的双向信息流动机制<sup>[18]</sup>。相比于传统的 U-Net 结构网络,Ladder-Net 能够更好地融合低层次的细节信息和高层次的语义信息,从而提高了分割的精度和鲁棒性。通过在 FIVES 数据集上的训练和验证,本研究中模型表现出色(AUC 为 0.995,准确率为 0.987),成功实现了多病种彩色眼底照相的精准视网膜血管网络分割。

在早期的视网膜血管形态研究中,对于血管形态的分析主要依靠眼科医师手动测量,只能对直径较大的血管进行分析且存在主观性强、可重复性差等局限性。后来研究人员尝试使用图像处理软件,如 IVAN、SIVA 或 VAMPIRE 等测量血管直径、 $D_f$  和  $\tau$  等视网膜血管形态参数,逐渐实现了半自动的视网膜血管形态分析<sup>[6]</sup>。本课题组前期开发了视网膜血管形态特征参数自动量化方法,在视网膜血管精准分割的基础上可实现视网膜血管形态参数全自动分析<sup>[15,19-20]</sup>。基于真实临床场景彩色眼底照相的视网膜血管参数分析结果发现,除 CSC 外,所有疾病组的  $D_f$  较对照组显著下降,提示这些疾病组的视网膜血管形态更加简单和

不规则。同时,所有疾病组的 VAR 较健康对照组显著降低,表明视网膜血管密度下降可能是这些疾病的共同特征。不同疾病的  $D_m$  变化不尽相同,提示不同疾病可能涉及不同程度的微血管病变。而  $\tau$  主要在 DR 和 DME 中显著上升,在其他眼底疾病中的变化并不显著。既往多项研究指出, $\tau$  是糖尿病相关眼病的敏感影像靶标<sup>[19,21-23]</sup>。这些发现表明,精准的视网膜血管分割及参数分析有助于发现不同眼底疾病的特征性血管变化,为临床诊断和监测提供有价值的影像学依据。

Feng 等<sup>[15]</sup>及史绪哈等<sup>[24]</sup>研究均指出,视网膜血管特征参数受到年龄和性别的显著影响,因此在开展视网膜血管特征参数分布规律相关研究中通常需要匹配年龄和性别因素。虽然本研究由于纳入的病种较多,在年龄和性别方面难以完全匹配,但仍然借助前期研究的校正方法进行了相关因素的调整。然而,不同研究间具体的校正因子仍存在一定差异,这可能与受试者群体特点和测量方法等因素有关,值得进一步探讨。因此,在未来的相关研究中,应更加重视年龄和性别因素的精确匹配,以确保研究结果的可靠性和可比性。

本研究仍存在一定局限性:(1)本研究是基于回顾性的数据分析,仅纳入了受试者彩色眼底照相及年龄、性别等基本信息,可能存在一些潜在的信息偏倚,未来还需进一步扩大样本量、开展前瞻性研究来验证该方法在临床实践中的应用价值。(2)尽管 FIVES 数据集包含多种眼底疾病的图像,但其图像采集设备及采集标准是固定的,且仍有其他类型的眼部疾病未包含在内,因此本研究方法在不同设备和采集标准以及其他疾病上的适用性尚未得到验证。未来的研究方向包括进一步扩大数据集规模,特别是涵盖更多设备来源以及疾病类型的眼底图像的视网膜血管金标准数据集,以进一步验证本研究方法的广泛适应性。

本研究基于最新的大规模 FIVES 数据集开发了适用于多病种的精准视网膜血管分割方法,并成功应用于不同眼底疾病的血管参数分析,结果显示该方法在视网膜多病种彩色眼底照相的视网膜血管分割中均显示出高准确率,并且不同眼底疾病的视网膜血管形态特征表现出显著差异,这些特征可能成为眼底疾病诊断和治疗的重要生物标志物,为视网膜疾病的早期诊断和疾病监测提供了有力的影像学支持,有望推动眼底疾病的精准诊断和个性化治疗。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 张金泽: 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; 李嘉雄、王耿媛: 实施研究、采集数据、统计分析; 袁进、肖鹏: 酝酿和设计试验、指导试验、对文章的知识性内容作批评性审阅及定稿

## 参考文献

- [1] O'Leary F, Campbell M. The blood-retina barrier in health and disease [J]. FEBS J, 2023, 290(4) : 878-891. DOI: 10. 1111/febs. 16330.
- [2] Lim SW, Cheung N, Wang JJ, et al. Retinal vascular fractal dimension and risk of early diabetic retinopathy: a prospective study of children and adolescents with type 1 diabetes [J]. Diabetes Care, 2009, 32(11) : 2081-2083. DOI: 10. 2337/dc09-0719.
- [3] Wong TY, Klein R, Klein BE, et al. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality [J]. Surv Ophthalmol, 2001, 46(1) : 59-80. DOI: 10. 1016/s0039-6257(01)00234-x.
- [4] Geirsdottir A, Hardarson SH, Olafsdottir OB, et al. Retinal oxygen metabolism in exudative age-related macular degeneration [J]. Acta Ophthalmol, 2014, 92(1) : 27-33. DOI: 10. 1111/aos. 12294.
- [5] Shi XH, Dong L, Zhang RH, et al. Relationships between quantitative retinal microvascular characteristics and cognitive function based on automated artificial intelligence measurements [J/OL]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11 : 1174984 [2024-07-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37416799/. DOI: 10. 3389/fcell. 2023. 1174984.
- [6] He S, Bulloch G, Zhang L, et al. Comparing common retinal vessel caliber measurement software with an automatic deep learning system [J]. Curr Eye Res, 2023, 48(9) : 843-849. DOI: 10. 1080/02713683. 2023. 2212881.
- [7] Shi D, Lin Z, Wang W, et al. A deep learning system for fully automated retinal vessel measurement in high throughput image analysis [J/OL]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9 : 823436 [2024-07-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35391847/. DOI: 10. 3389/fcvm. 2022. 823436.
- [8] Staal J, Abramoff MD, Niemeijer M, et al. Ridge-based vessel segmentation in color images of the retina [J]. IEEE Trans Med Imaging, 2004, 23(4) : 501-509. DOI: 10. 1109/TMI. 2004. 825627.
- [9] Kaba D, Wang C, Li Y, et al. Retinal blood vessels extraction using probabilistic modelling [J/OL]. Health Inf Sci Syst, 2014, 2 : 2 [2024-07-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25825666/. DOI: 10. 1186/2047-2501-2-2.
- [10] Fraz MM, Remagnino P, Hoppe A, et al. An ensemble classification-based approach applied to retinal blood vessel segmentation [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2012, 59(9) : 2538-2548. DOI: 10. 1109/TBME. 2012. 2205687.
- [11] Jin K, Huang X, Zhou J, et al. FIVES: a fundus image dataset for artificial intelligence based vessel segmentation [J/OL]. Sci Data, 2022, 9(1) : 475 [2024-07-11]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35927290/. DOI: 10. 1038/s41597-022-01564-3.
- [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 International Publishing, 2015 : 234-241. DOI: 10. 1007/978-3-319-24574-4-28.
- [13] Zhuang J. LadderNet : multi-path networks based on U-Net for medical image segmentation [J/OL]. 2018 [2024-07-11]. https://arxiv.org/pdf/1810. 07810. DOI: 10. 48550/arXiv. 1810. 07810.
- [14] Wang G, Li M, Yun Z, et al. A novel multiple subdivision-based algorithm for quantitative assessment of retinal vascular tortuosity [J]. Exp Biol Med ( Maywood ), 2021, 246(20) : 2222-2229. DOI: 10. 1177/15353702211032898.
- [15] Feng Z, Wang G, Xia H, et al. Macular vascular geometry changes with sex and age in healthy subjects: a fundus photography study [J/OL]. Front Med ( Lausanne ), 2021, 8 : 778346 [2024-07-11]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34977079/. DOI: 10. 3389/fmed. 2021. 778346.
- [16] Pappelis K, Jansonius NM. Retinal vessel caliber measurement bias in fundus images in the presence of the central light reflex [J/OL]. Transl Vis Sci Technol, 2023, 12(7) : 16 [2024-07-11]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37450282/. DOI: 10. 1167/tvst. 12. 7. 16.
- [17] Mautuit T, Semecas R, Hogg S, et al. Comparing measurements of vascular diameter using adaptive optics imaging and conventional fundus imaging [J/OL]. Diagnostics ( Basel ), 2022, 12(3) : 705 [2024-07-12]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35328258/. DOI: 10. 3390/diagnostics12030705.
- [18] Sun G, Liu X, Yu X. Multi-path cascaded U-net for vessel segmentation from fundus fluorescein angiography sequential images [J/OL]. Comput Methods Programs Biomed, 2021, 211 : 106422 [2024-07-12]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34598080/. DOI: 10. 1016/j.cmpb. 2021. 106422.
- [19] Li M, Wang G, Xia H, et al. Retinal vascular geometry detection as a biomarker in diabetes mellitus [J]. Eur J Ophthalmol, 2022, 32(3) : 1710-1719. DOI: 10. 1177/11206721211033488.
- [20] Wang G, Huang Y, Ma K, et al. Automatic vessel crossing and bifurcation detection based on multi-attention network vessel segmentation and directed graph search [J/OL]. Comput Biol Med, 2023, 155 : 106647 [2024-07-12]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36848799/. DOI: 10. 1016/j.combiomed. 2023. 106647.
- [21] Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT, et al. Retinal vascular tortuosity in persons with diabetes and diabetic retinopathy [J]. Diabetologia, 2011, 54(9) : 2409-2416. DOI: 10. 1007/s00125-011-2200-y.
- [22] Klein R, Lee KE, Danforth L, et al. The relationship of retinal vessel geometric characteristics to the incidence and progression of diabetic retinopathy [J]. Ophthalmology, 2018, 125(11) : 1784-1792. DOI: 10. 1016/j.ophtha. 2018. 04. 023.
- [23] Lim LS, Chee ML, Cheung CY, et al. Retinal vessel geometry and the incidence and progression of diabetic retinopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(6) : BIO200-BIO205. DOI: 10. 1167/iovs. 17-21699.
- [24] 史绪哈, 董力, 邵蕾, 等. 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 [J]. 中华实验眼科杂志, 2024, 42(1) : 38-46. DOI: 10. 3760/ema. j. cn115989-20220715-00326. Shi XH, Dong L, Shao L, et al. Measurement and characterization of retinal vascular morphology parameters based on artificial intelligence automated analysis technology [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2024, 42(1) : 38-46. DOI: 10. 3760/ema. j. cn115989-20220715-00326.

(收稿日期: 2024-08-20 修回日期: 2024-10-31)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

读者 · 作者 · 编者

## 本期英文缩略语名词解释

AI: 人工智能 (artificial intelligence)

LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol)

VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)