

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.030

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.030>

糖尿病视网膜病变检查的应用进展

刘杰 综述 张慧娟 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是2型糖尿病患者常见微血管并发症,已成为目前视力下降甚至失明的主要原因之一。早发现、早治疗DR是行之有效的保护视力措施。因此研究用于诊断DR的视网膜成像技术具有重要的临床意义。

[关键词] 糖尿病视网膜病变;眼底成像;检查

Advances in applications of diabetic retinopathy examination

LIU Jie, ZHANG Huijuan

(Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Diabetic retinopathy (DR) is a major microvascular complication in patients with type 2 diabetes, and has become one of the leading causes of vision loss or blindness. Detection and treatment of DR are key measures because they can greatly reduce the likelihood of vision loss. Therefore, it is of great clinical significance to study the fundus imaging technique for the diagnosis of DR.

Keywords diabetic retinopathy; retinal imaging; examination

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是2型糖尿病患者常见微血管并发症,其相对不可逆性,对视力损害严重,是导致失明的主要原因之一^[1]。据相关资料^[2-3]显示:全世界约有2.85亿糖尿病患者,其中1/3有DR症状,另外1/3为威胁视力的糖尿病性视网膜病变(vision-threatening diabetic retinopathy, VTDR);预计到2030年,全世界有5.52亿糖尿病患者,其中一半患有DR。因此,DR筛查对于糖尿病患者十分必要,早发现、早治疗可有效降低DR致盲风险。目前临床传统的DR检查方法包括眼底照相、激光扫描眼底镜、眼

底荧光素血管造影、光学相干断层扫描等。随着互联网信息技术飞速发展,远程医疗、计算机辅助DR自动检测等技术备受关注。

1 糖尿病视网膜病变传统检查方法

1.1 眼底照相

眼底照相是目前临床常用的DR筛查方法之一,其优点为操作简单、直观且诊断准确性较高,并能客观地显示视网膜图像。彩色眼底相机是目前临床上最常用的眼底检测手段之一。临床

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-09

通信作者 (Corresponding author): 张慧娟, Email: hydzjh@126.com

基金项目 (Foundation item): 黑龙江省自然科学基金 (H2016040)。This work was supported by Heilongjiang Natural Science Foundation, China (H2016040).

中用于检查DR的彩色眼底照相大多无需散瞳。Abdellaoui等^[4]对入组的430名糖尿病患者行免散瞳眼底照相检查及眼科专家检查, 比较两种方法的DR诊断率, 结果显示免散瞳眼底照相机DR诊断率为56.1%, 而眼科专家诊断率69%。由于免散瞳眼底照相操作简单、省时省力, 且敏感度和特异度较高, 可作为筛查DR的有效工具。

1.2 眼底荧光素血管造影

眼底荧光素血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)是目前临床评估视网膜微血管系统的金标准, 也是诊断DR分期的重要成像技术^[5]。FFA可观察到30°~55°的视网膜范围, 而超广角眼底荧光素血管造影(ultrawide field fundus fluorescein angiography, UWF FA)可显示周边200°的视网膜范围, 并可观察到外周毛细血管无灌注区域^[6]。一项研究^[7]报告显示: 检查DR时UWF FA的可视化视网膜区域面积比传统的ETDRS协议7个标准视野立体眼底照相大3.2倍。但该技术操作复杂、有创, 且存在造影剂过敏风险, 故不适用于大规模DR筛查中。

1.3 激光扫描眼底镜

激光扫描眼底镜(scanning laser ophthalmoscopy, SLO)的成像原理是利用激光扫描视网膜从而获得眼底图像, 尤其适用于晶状体混浊的患者^[8]。超广角激光扫描眼底镜(ultrawidefield scanning laser)是一种新型的免散瞳眼底成像设备, 即使白内障等晶状体浑浊或瞳孔直径缩小至2 mm的情况下, 也可拍摄到眼底180°~200°视野的清晰图像^[9]。Wilson等^[10]对比超广角激光扫描眼底镜、单视野及双视野散瞳数字眼底照相、裂隙灯显微镜检查对筛查DR的敏感性 & 特异性, 发现这3种检查敏感性分别为82.9%, 82.9%和83.6%; 特异性分别为92.1%, 91.1%和89.5%。可见在DR诊断方面, 超广角激光扫描眼底镜的有效性良好。故超广角激光扫描眼底镜可用于DR筛查。

1.4 光学相干断层扫描

光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)是一种对视网膜高分辨率横截面成像的非侵入性检查手段, 可以定量、定性评估糖尿病视网膜病变。它已成为诊断及观察糖尿病黄斑水肿最重要的影像学工具^[11]。但在屈光介质混浊(如白内障或玻璃体积血)的情况下OCT成像会受到影响。Cheng等^[12]对比扫

描光源光学相干层析成像(swept-source optical coherence tomography, SS-OCT)和FA检查在非增殖性糖尿病视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)患者中视网膜血管微动脉瘤(microaneurysms, MA)的结果: 发现SS-OCT在入组的17只眼睛中有15只发现MA, 其NPDR的诊断率为88%, 而FA为100%。所以说OCT可作为DR筛查有效工具, 为DR的诊断提供可靠依据。

2 远程医疗在眼科中的应用

远程医疗将电子通信技术和医疗数字设备相结合, 利用固定电话、电子邮件、视频会议、移动电话等通讯方式, 将患者的病历、眼底检查图片传输给眼科专家, 实现医生对患者病情远距诊断、监测^[13-15]。近年远程医疗在疾病筛查、治疗中起到重要作用, 尤其适合眼科。远程医疗主要由能够采集高清视网膜图像的便捷设备、评估视网膜严重程度的眼科专家及将诊断结果及治疗意见回馈给患者的协调中心组成^[16-17]。其中, 采集眼底图像的便携式设备将是更新一代远程设备的发展趋势。Zhang等^[18]在杜克眼科中心采用便携式、非接触、非散瞳眼底照相机Pictor采集眼底图像进行DR筛查, 用Pictor拍摄每只眼睛散瞳前后眼底图像, 并与散瞳后临床眼科检查比较识别DR的敏感性、特异性。采集的眼底图像由5位眼科专家分级为可分级(图像聚焦清楚), 无DR, 轻度、中度或严重NPDR, 增殖性DR(proliferative diabetic retinopathy, PDR)等。结果显示: Pictor采集的86%~94%非散瞳视网膜图像可识别, 94%~97%散瞳后视网膜图像可识别。在诊断DR方面, 与散瞳后临床眼科检查相比, Pictor的敏感性为64%~88%, 特异性为71%~90%。所以说在筛查DR中, 便携式、非接触、非散瞳眼底照相机可以在眼睛非散瞳或散瞳的情况下获得高质量的视网膜图像, 与临床眼科检查相比具有高灵敏度和特异性。因此便携式非散瞳眼底照相机因其优势, 可在DR远程筛查中推广运用。由于超宽视野(ultrawide field, UWF)眼底照相机可以获得高分辨率的视网膜图像, 覆盖眼底视网膜面积广, 许多人开始将UWF运用在远程筛查中。Hussain等^[19]使用超宽视场眼底照相机进行DR筛查, 共有1 024名糖尿病患者参与DR筛查, DR率为9.27%; 95名患者的165只眼被诊断为DR。可见在DR筛查中UWF眼底照相机有效的设备。该设备可在基层眼科医院推广, 减轻DR筛查的负担, 提高DR的早期检出率。

总之, 随着更多便携式设备运用于DR远程

筛查中, 远程医疗成为DR筛查有效方法。远程筛查可以覆盖更多的偏远地区及医疗人员不足地区, 为这些区域的患者提供了更多的就诊机会^[20], 因此远程筛查有更广的发展空间, 值得进一步完善、发展。

3 DR 自动筛查系统

人工筛查需要医生凭借经验在计算机上对眼底图像进行疾病判读、识别, 这种筛查方式具有工作量大、主观性强、易疲劳、费时费力等特点, 使得DR的筛查效率及准确率受到影响^[21]。相比之下, 利用计算机相关技术对眼底图像自动分析, 能够快速、客观、重复地识别DR, 并可以对需要行进一步眼科治疗的患者进行分类^[14]。随着互联网技术飞速发展, 越来越多人开始研究计算机辅助DR自动检测诊断系统(简称DR自动筛查系统)。DR自动筛查系统通过计算机视觉的相关技术来辅助医生判别和精准提取眼底影像的病变指标, 智能分析、检测DR特征性病变(微血管瘤、出血、渗出)的算法, 采用DR的国际临床分期标准, 完成对眼底影像的自动分级诊断, 实现自动筛查^[20]。

眼底数码图像的DR检测技术的发展是一个从人工分割到交互式分割再到自动分割逐步发展的过程。人工智能(artificial intelligence, AI)在医疗领域应用日益成熟, 尤其在眼科领域, 人工智能可以分析彩色眼底照片或OCT结果后诊断疾病并分级, 如糖尿病视网膜病、老年性黄斑变性, 青光眼等眼科疾病变。机器学习(machine learning)是人工智能研究的方向之一, 目前较热门的为深度学习(deep learning, DL)、人工神经网络(artificial neural network, ANN)、卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)、随机森林(random forest, RF)、支持向量机(support vector machine, SVM)、反向传播神经网络(back propagation neural network, BPNN)等均属于这一范畴^[22]。Ting等^[23]评估了深度学习系统(deep learning system, DLS)在多种族糖尿病人群中筛查糖尿病视网膜病变及相关眼病的能力, 以多位眼科专家的临床诊断作为参考标准, 评估DLS对识别DR及相关眼病的敏感性、特异性。结果显示: 参与者共14 880名患者, 每位患者每只眼睛拍摄2张视网膜照片(视盘和中央凹)共采集了494 661张图像, 其中DR的患病率为3.0%, 青光眼患病率0.1%, 而年龄相关的黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)患病率为2.5%。DLS识别DR

的敏感性为90.5%, 特异性为91.6%; 对于青光眼敏感性为96.4%, 特异性为87.2%。对于AMD敏感性为93.2%, 特异性为88.7%。可见DLS对于识别DR及相关的眼病具有高灵敏度和特异性。

DR分为NPDR和PDR。NPDR是DR的早期阶段, 在此阶段征象为微动脉瘤、出血或渗出物。最近研究^[24-25]已解决了渗出物检测问题。Soparak等^[24]提出了一种基于视网膜图像渗出物形态学检测技术。该技术对渗出物检测的敏感性和特异性分别为80%和99.5%。Partovi等^[25]利用图像处理技术进行渗出物检测, 其灵敏度达76%, 特异性为98%。通过以上实验发现, 检测渗出物人工智能技术有高灵敏度、特异性。

Lee等^[26]提出了一种对NPDR分类方法, 该方法利用图像处理和模式识别技术检测NPDR的3个早期病变征象。在识别430张视网膜图像中与眼科医生的诊断符合率为81.7%。Acharya等^[27]利用支持向量机(support vector machines, SVM)技术实现了DR的自动分类。该分类器可输出眼底分级为正常、轻度NPDR、中度NPDR、重度NPDR和PDR。人工智能应用于DR筛查及随访中, 有助于提高DR诊治效率, 且可以为更多糖尿病患者提供快捷的筛查方式, 预计未来这些技术将应用于实际的筛选计划, 以提高DR检查效率。

4 结语

及早发现、早期治疗DR是行之有效的视力保护措施。随着DR患病率日益增多, 对于DR筛查的眼底成像方法的需求急剧增加。传统检查中彩色眼底照片和FFA主要用于DR的早期诊断及分级。OCT和SLO等先进的视网膜成像技术, 可以更高效地筛查DR。远程筛查方便了偏远地区患者DR筛查, 但人工筛查工作量大、主观性强、费时费力, 仍然需要更多眼部成像新技术及人工智能系统辅助医务人员对DR的评估和监测。人工智能在眼科中显著提高了DR筛查的效率, 优化了医患诊疗过程。若人工智能可以在眼科及其他领域广泛应用, 发挥其优势, 它将是一项颠覆性的技术。

参考文献

1. Kim K, Kim ES, Yu SY, et al. Longitudinal relationship between retinal diabetic neurodegeneration and progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Am J Ophthalmol*,

- 2018, 196: 165-172.
2. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss[J]. *Eye Vis (Lond)*, 2015, 2: 17.
 3. Sim DA, Keane PA, Tufail A, et al. Automated retinal image analysis for diabetic retinopathy in telemedicine[J]. *Curr Diab Rep*, 2015, 15(3): 14.
 4. Abdellaoui M, Marrakchi M, Benatiya IA, et al. Screening for diabetic retinopathy by non-mydratric retinal camera in the region of Fez[J]. *J Fr Ophtalmol*, 2016, 39(1): 48-54.
 5. Cole ED, Novais EA, Louzada RN, et al. Contemporary retinal imaging techniques in diabetic retinopathy: a review[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 44(4): 289-299.
 6. Park YG, Roh YJ. New diagnostic and therapeutic approaches for preventing the progression of diabetic retinopathy[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 1753584.
 7. Kaines A, Oliver S, Reddy S, et al. Ultrawide angle angiography for the detection and management of diabetic retinopathy[J]. *International Ophthalmology Clinics*, 2009, 49(2): 53-59.
 8. Kirkpatrick JN, Manivannan A, Gupta AK, et al. Fundus imaging in patients with cataract: role for a variable wavelength scanning laser ophthalmoscope[J]. *Br J Ophthalmol*, 1995, 79(10): 892-899.
 9. Kernt M, Hadi I, Pinter F, et al. Assessment of diabetic retinopathy using nonmydratric ultra-widefield scanning laser ophthalmoscopy (Optomap) compared with ETDRS 7-field stereo photography[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(12): 2459-2463.
 10. Wilson PJ, Ellis JD, MacEwen CJ, et al. Screening for diabetic retinopathy: a comparative trial of photography and scanning laser ophthalmoscopy[J]. *Ophthalmologica*, 2010, 224(4): 251-257.
 11. Cole ED, Novais EA, Louzada RN, et al. Contemporary retinal imaging techniques in diabetic retinopathy: A review[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 44(4): 289-299.
 12. Cheng S, Leng T. Noninvasive detection of microaneurysms in diabetic retinopathy by swept-source optical coherence tomography[J]. *Clin Ophthalmol*, 2016, 10: 1791-1795.
 13. DeBuc DC. The role of retinal imaging and portable screening devices in tele-ophthalmology applications for diabetic retinopathy management[J]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16(12): 132.
 14. DeTore J, Rizzolo D. Telemedicine and diabetic retinopathy[J]. *JAAPA*, 2018, 31(9): 1-5.
 15. Bernardes R, Serranho P, Lobo C. Digital ocular fundus imaging: a review[J]. *Ophthalmologica*, 2011, 226: 161-181.
 16. Niemeijer M, Abramoff MD, van Ginneken B, et al. Image structure clustering for image quality verification of color retina images in diabetic retinopathy screening[J]. *Med Image Anal*, 2006, 10(6): 888-898.
 17. Li HK, Horton M, Bursell SE, et al. Telehealth practice recommendations for diabetic retinopathy, second edition[J]. *Telemed J E Health*, 2011, 17(10): 814-837.
 18. Zhang W, Nicholas P, Schuman SG, et al. Screening for diabetic retinopathy using a portable, noncontact, nonmydratric handheld retinal camera[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2017, 11(1): 128-134.
 19. Hussain N, Edraki M, Tahhan R, et al. Telemedicine for diabetic retinopathy screening using an ultra-widefield fundus camera[J]. *Clin Ophthalmol*, 2017, 11: 1477-1482.
 20. 朱江兵, 柯鑫, 刘畅, 等. 基于计算机视觉的糖尿病视网膜病变自动筛查系统[J]. *首都医科大学学报*, 2015, 36(6): 848-852.
ZHU Jiangbing, KE Xin, LIU Chang, et al. Automated screening for diabetic retinopathy based on computer vision[J]. *Journal of Capital Medical University*, 2015, 36(6): 848-852.
 21. Abramoff MD, Folk JC, Han DP, et al. Automated analysis of retinal images for detection of referable diabetic retinopathy[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131(3): 351-357.
 22. 赵乾, 沈琳琳, 赖铭莹. 基于机器学习的人工智能技术在眼科中的应用进展[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18(9): 1630-1634.
ZHAO Qian, SHEN Linlin, LAI Mingying. Application progress in ophthalmology using artificial intelligence based on machine learning[J]. *International Eye Science*, 2018, 18(9): 1630-1634.
 23. Ting DS, Cheung CY, Lim G, et al. Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabetes[J]. *JAMA*, 2017, 318(22): 2211-2223.
 24. Sopharak A, Uyyanonvara b, Barman S, et al. Fine exudates detection using orphological reconstruction enhancement[J]. *Int J Appl Biomed Eng*, 2010, 1(1): 45-50.
 25. Partovi M, Rasta SH, Javadzadeh A. Automatic detection of retinal exudates in fundus images of diabetic retinopathy patients[J]. *J Anal Res Clin Med*, 2016, 4(2): 104-109.
 26. Lee S, Lee ET, Wang Y, et al. Computer classification of nonproliferative diabetic retinopathy[J]. *Arch Ophthalmol*, 2005, 123(6): 759-764.
 27. Acharya UR, Ng EYK, Tan JH, et al. An integrated index for the identification of diabetic retinopathy stages using texture parameters[J]. *J Med Syst*, 2012, 36(3): 2011-2020.

本文引用: 刘杰, 张慧娟. 糖尿病视网膜病变检查的应用进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(7): 1560-1563. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.030

Cite this article as: LIU Jie, ZHANG Huijuan. Advances in applications of diabetic retinopathy examination[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(7): 1560-1563. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.030