

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.04.05

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2022.04.05>

ARIA软件测量视网膜血管管径及迂曲度的重复性和再现性

李静, 谢茂松, 徐国兴

(福建医科大学附属第一医院眼科, 福建省眼科研究所, 福州 350004)

[摘要] 目的: 评价不同操作者使用视网膜自动图像分析(automated retinal image analyzer, ARIA)软件测量糖尿病患者视网膜血管管径和迂曲度的重复性和再现性。方法: 采用前瞻性诊断性试验研究设计, 由2名熟练操作者应用ARIA软件对49名糖尿病患者以视盘为中心的45°数码眼底彩照进行视网膜血管半自动分析。通过测量距离视盘0.5~1.0个视盘直径内的视网膜动静脉血管参数, 各选取6条最粗的动静脉综合计算得到中央动脉管径当量(central retinal artery equivalent, CRAE)、视网膜中央静脉管径当量(central retinal vein equivalent, CRVE)、视网膜动静脉比值(arteriole-to-venule ratio, AVR)、平均视网膜动脉迂曲度(mean retinal arteriolar tortuosity, MRAT)、平均视网膜静脉迂曲度(mean retinal venular tortuosity, MRVT)。在此基础上, 评价同一操作者与不同操作者间测量结果的重复性和再现性, 并绘制Bland-Altman图进行一致性分析。结果: 操作者A两次测量的CRAE、CRVE、AVR差异无统计学意义($t=-0.089$ 、 -1.425 、 1.214 , 均 $P>0.05$), 重复性良好($ICC\geq 0.725$)且高度正相关($r\geq 0.721$)。操作者A与操作者B对同一受试者2次测量的CRAE、CRVE、AVR差异无统计学意义($t=-1.169$ 、 -0.050 、 0.941 , 均 $P>0.05$), 再现性良好($ICC\geq 0.750$)且高度正相关($r\geq 0.697$)。同一操作者和不同操作者间的MRAT、MRVT差异无统计学意义($P\geq 0.05$), Spearman非参数相关性分析重复性和再现性较好($r\geq 0.571$, $r\geq 0.588$, 均 $P<0.01$)。结论: 利用ARIA软件测量糖尿病患者视网膜血管管径及迂曲度具有良好的重复性和再现性。

[关键词] 视网膜血管管径; 迂曲度; 视网膜自动图像分析; 重复性和再现性; 糖尿病

Repeatability and reproducibility of retinal vessel diameter and tortuosity measured by ARIA software

LI Jing, XIE Maosong, XU Guoxing

(Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fujian Institute of Ophthalmology, Fuzhou 350004, China)

Abstract **Objective:** To assess the repeatability and reproducibility in measurements of retinal vessel diameter and tortuosity in diabetic patients using the Automated Retinal Image Analyzer (ARIA). **Methods:** A prospective diagnostic trial was performed; 2 skilled researchers performed a semi-automatic analysis of retinal vessels in digital color fundus photography (45° field of view centered on the optic disc) from 49 diabetic patients using

收稿日期 (Date of reception): 2022-01-26

通信作者 (Corresponding author): 徐国兴, Email: fjmuxgx@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81770948). This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81770948).

ARIA software. Six largest arterioles and venules coursing through an area of 0.5–1.0 disc diameter surrounding the optic disc were selected. Then the retinal vessel parameters were calculated into the central retinal artery equivalent (CRAE), central retinal vein equivalent (CRVE), arteriole-to-venule ratio (AVR), mean retinal arteriolar tortuosity (MRAT) and mean retinal venular tortuosity (MRVT). To evaluate the repeatability of those values in 2 measurements by the same researcher and the reproducibility between different researchers. Bland-Altman analysis was employed to assess the agreement of the outcomes. **Results:** There was no significant difference in the CRAE, CRVE, and AVR values in the two-time measurements of researcher A ($t=-0.089, -1.425$ and 1.214 , all $P>0.05$). It also showed a good repeatability and a highly positive correlation ($ICC\geq 0.725, r\geq 0.721$). There was no significant difference in those measurements between researcher A and B ($t=-1.169, -0.050, 0.941$, all $P>0.05$). It also showed a good reproducibility and a highly positive correlation ($ICC\geq 0.750, r\geq 0.697$). Results showed that there was no significant difference in the MRAT and MRVT values both in intraobserver and interobserver measurements ($P\geq 0.05$). Besides, Spearman's nonparametric correlation analysis showed good repeatability and reproducibility ($r\geq 0.571, r\geq 0.588$, all $P<0.01$). **Conclusion:** ARIA software yields good repeatability and reproducibility in the measurements of retinal vessel diameter and tortuosity in diabetic patients.

Keywords retinal vessel diameter; tortuosity; automated retinal image analyzer; repeatability and reproducibility; diabetes

视网膜血管为人体唯一非侵入性可视的终末血管, 该特征使其成为观察眼部及各种全身疾病的重要窗口之一。已有研究^[1]发现: 视网膜血管管径及迂曲度与眼底疾病如糖尿病性视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 的早期改变相关。即使在无肉眼可见的临床体征的糖尿病患者眼底照相中, 其视网膜动静脉管径及其比值是视网膜病变进展的潜在标志物^[2]。此外, 临床研究发现常见的心血管和代谢疾病如高血压^[3]、糖尿病^[4]、脑血管疾病^[5], 全身炎症疾病如败血症^[6]及近年全球范围的流行性疾病新型冠状病毒肺炎^[7], 甚至生活方式和环境风险因素(如饮食、运动和吸烟)的暴露^[8]均可能会影响视网膜血管系统的形态。

随着眼底图像获取技术及计算机技术的发展, 目前基于不同算法的视网膜血管间接测量应用最为广泛。视网膜自动图像分析(automated retinal image analyzer, ARIA)软件^[9]是一个运行在MATLAB平台上的开源软件, 可自动识别血管并允许操作员选择感兴趣的血管, 分析其平均直径及迂曲度。该软件具有免费、快捷、易操作、准确性高的特性, 可满足我国推动基层分级诊疗工作、DR筛查工作^[10]以及新冠肺炎流行期间防控工作中的远程医疗发展需求。

为推广ARIA软件在临床的应用, 有必要对软件开展重复性和再现性研究。重复性研究是指同

一操作者使用同一台仪器对同一批受试者进行多次测量的一致性对比, 反映了仪器的自身误差。再现性研究是指不同操作者使用同一台仪器对同一批受试者进行测量的一致性对比, 反映不同操作者间的操作误差。

目前国内外利用ARIA软件进行视网膜血管管径及迂曲度测量的重复性及再现性研究较少, 因此本研究将应用ARIA软件对糖尿病患者的眼底照相进行视网膜血管管径和迂曲度测量, 评估其可重复性及再现性, 以便更好地将该软件应用于DR的临床诊疗与科研工作中。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入2020年5月至2021年11月在福建医科大学附属第一医院门诊部就诊的49位糖尿病患者为研究对象, 分别获取98张以视盘为中心和以黄斑为中心的双视野数字化彩色眼底照片。纳入标准: 1) 3个月内曾就诊于福建医科大学附属第一医院内科的2型糖尿病患者, 符合世界卫生组织1999年^[11]的糖尿病诊断标准之一: ①空腹静脉血糖 ≥ 7.0 mmol/L; ②餐后2h静脉血糖 ≥ 11.1 mmol/L; 2) 裂隙灯显微镜检查及扩瞳后前置镜检查眼底未发现除DR外异常者。排除标准: 1) 按照2014年我

国眼底病学会制定的糖尿病视网膜病变临床诊疗指南分期标准^[12]为增殖期DR的患者; 2)有视网膜激光光凝或除白内障手术外曾有内眼手术史; 3)屈光间质混浊影响成像质量; 4)有扩瞳禁忌证如扩瞳药物过敏、房角窄、青光眼、患者拒绝扩瞳; 5)家族性血管迂曲症; 6)收缩压 ≥ 140 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)或舒张压 >90 mmHg, 有降压药物服用史; 7)心脑血管疾病患者; 8)体重指数(body mass index, BMI) >26 kg/m²的肥胖患者, 有高血脂病史或抗血脂药物服用史; 9)患有高度近视、老年性黄斑变性、视网膜动静脉阻塞、缺血性视神经病变、视网膜血管炎、视网膜动静脉瘤、脉络膜新生血管、脉络膜眼底病变等改变血管直径的眼部疾病; 10)1周内曾使用血管扩张剂的患者。

收集研究对象的一般资料、眼科常规检查及45°双视野眼底彩照, 按照纳入和排除标准共纳入49名受试者, 同一受试者双眼视网膜血管没有显著差异^[13], 均选取右眼纳入统计。本研究遵循赫尔辛基宣言, 研究对象对本次研究目的、意义和眼部检查过程均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料获取

一般资料包括: 1)身高、体重、血压及血糖控制情况; 2)全身疾病情况; 3)糖尿病分型、病程, 是否使用胰岛素, 目前口服的所有药物; 4)是否患有其他糖尿病并发症; 5)吸烟、饮酒史; 6)药物过敏史; 7)眼部情况病史。

1.2.2 眼科常规检查

电脑验光及试镜、非接触式眼压检查、裂隙灯显微镜检查及扩瞳后前置镜检查, 依据Emery法对晶状体硬度的分级: I级为透明或灰白, 无核, 软性; II级为核呈黄白色或黄色, 软核; III级为核呈深黄色, 中等硬度核; IV级为核呈棕色或琥珀色, 硬核; V级为核呈棕褐色或黑色, 极硬核。

1.2.3 眼底图像获取

由2名熟练的技师使用同一台彩色数码眼底照相机(CR-2 AF, 日本Canon公司), 对受试者进行双眼眼底照相, 分别得到以视盘为中心45°视野的彩色眼底照相(图1A)和以黄斑为中心45°视野的彩色眼底照相(图1B)。免扩瞳情况下无法获取清晰图

像的受试者, 排除禁忌证后使用复方托吡卡胺滴眼液(美多丽, 日本参天制药株式会社)充分扩瞳后获取合格图像。

1.2.4 眼底图像质量控制

根据《我国糖尿病视网膜病变筛查的图像采集及阅片指南(2017年)》^[14]对双视野眼底图像进行可信度评估, 可信度为良好方可入组。

1.2.5 眼底图像分析

由2位经验丰富的操作员进行独立测量。在ARIA软件中打开受试者以视盘为中心的右眼底彩照, 对距离视盘边缘0.5~1.0个视盘直径范围内的所有血管进行自动分析, 如图2所示。按血管直径由大到小排序后, 手动剔除不合格血管并分别选取较粗的动脉和静脉各6条。随后, 同一只眼入选的动脉和静脉管径将被分别代入修正后的Parr-Hubbard公式^[15], 最终计算出动静脉管径和迂曲度的综合性变量, 分别称为视网膜中央动脉管径当量(central retinal artery equivalent, CRAE)、视网膜中央静脉管径当量(central retinal vein equivalent, CRVE)、视网膜动静脉比值(arteriole-to-venule ratio, AVR)、平均动脉迂曲度(mean retinal arteriolar tortuosity, MRAT)和平均静脉迂曲度(mean retinal venular tortuosity, MRVT)。血管管径以像素(px)为单位, 迂曲度表示血管段长度与血管段端点之间的直线距离的比值, 完全直行的血管段迂曲度等于1, 曲折的血管段其迂曲度大于1。本研究采用双盲法, 由2名操作者以相同的顺序测得2组有效数据进行操作者间的再现性评估, 随即以不同顺序排列由其中一名操作者再次测量获得1组有效数据, 进行操作者内2次测量结果的重复性评估。

1.2.6 DR分期

眼底医师在扩瞳后进行眼底检查时, 按照2014年我国眼底病学会制定的DR临床诊疗指南分期标准进行分期。双视野图像包含了后极部和视盘区域的病变, 与标准七视野图像的DR分期结果最为接近。但由于在筛查工作中, 双视野图像采集多是非扩瞳状态下进行, 范围有限, 不能作为评价视网膜病变严重性的严格标准, 根据《我国糖尿病视网膜病变筛查的图像采集及阅片指南(2017年)》指南对DR筛查双视野眼底图像进行阅片后分级和评分。

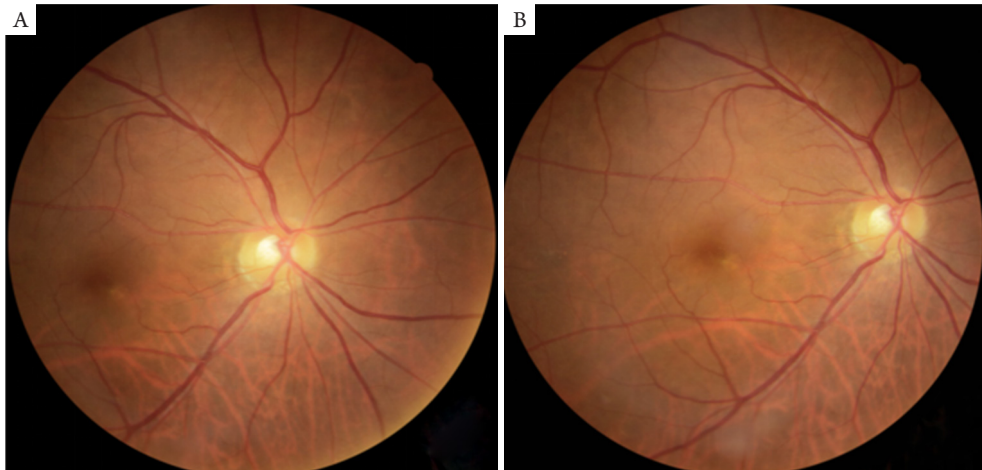


图1 45° 双视野彩色眼底照相

Figure 1 Color fundus photography with 45° field of view

(A)以视盘为中心; (B)以黄斑为中心。

(A) Centered on the optic disc; (B) Centered on the macula.

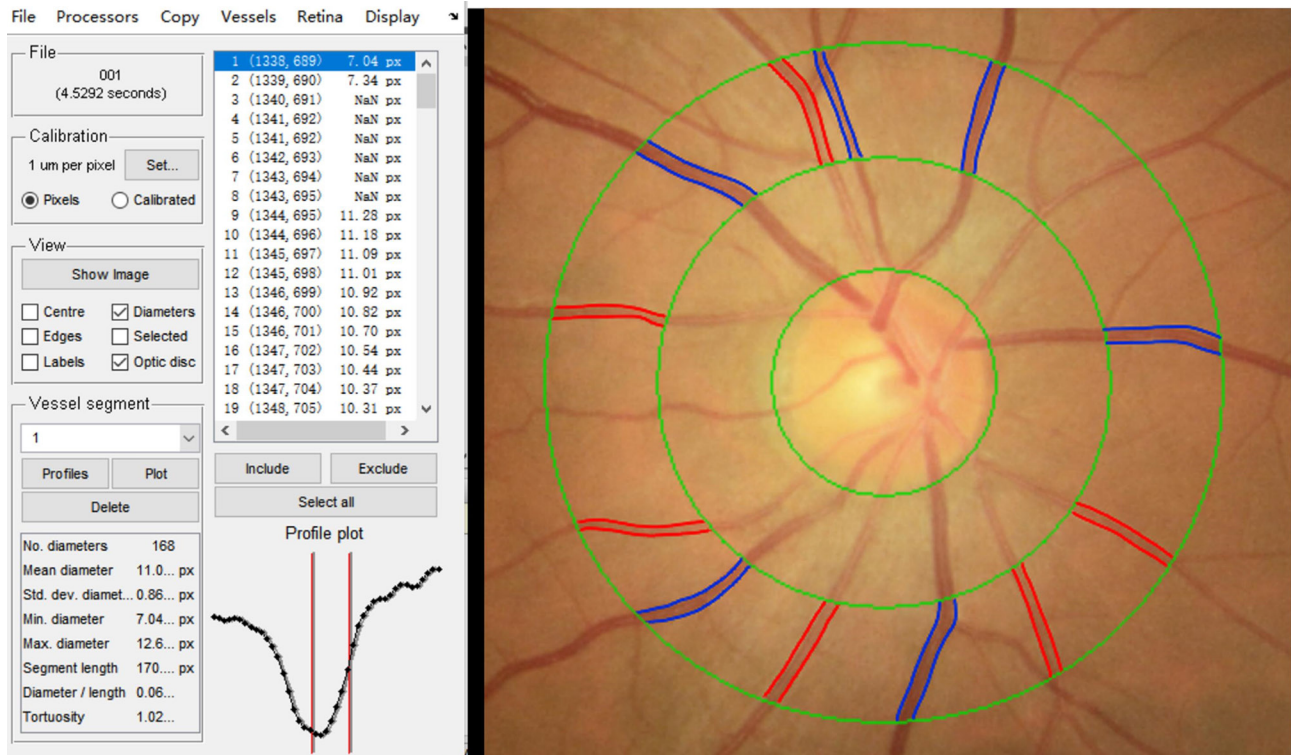


图2 ARIA软件操作界面, 分别选取距离视盘边缘0.5~1.0个视盘直径范围内的较粗的6条的动静脉

Figure 2 ARIA software operation interface; Largest six arterioles and venules coursing through an area of 0.5~1.0 disc diameter surrounding the optic disc were selected

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析。本研究中CRAE、CRVE、AVR经Shapiro-Wilk检验符合正态分布($P>0.05$), MRAT、MRVT不符合正态分布($P<0.05$), 计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)进行描述。采用配对 t 检验、组内相关系数(interclass correlation, ICC)、Pearson线性相关分析法评价同一操作者2次测量的CRAE、CRVE、AVR的重复性及操作者间CRAE、CRVE、AVR的再现性。采用Wilcoxon符号秩和检验、Spearman非参数相关性分析不同操作者间或同一操作者2次MRAT、MRVT测量结果的相关性。 r 值0.70~0.99为高度相关, r 值0.40~0.69为中度相关, $r<0.40$ 为无相关性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用MedCalc统计学软件绘制Bland-Altman图以评价操作者间和操作者内的一致性。

2 结果

2.1 受试者资料

共纳入49例糖尿病患者。其中, 男21例, 女28例, 年龄为32~82(60.12 ± 11.03)岁; 糖尿病病程分布为1个月至20年(11.28 ± 7.92)年。受试者一般资料及DR严重程度统计结果如表1所示。

2.2 同一操作者对视网膜血管测量的重复性分析

操作者A第1次测量的CRAE、CRVE、AVR值分别为(22.03 ± 2.95) px、(34.13 ± 4.45) px、 0.65 ± 0.11 。操作者A第2次测量的CRAE、CRVE、AVR值分别为(22.00 ± 2.91) px、(34.71 ± 4.78) px、 0.64 ± 0.11 。同一操作者2次测量所得的CRAE、CRVE、AVR值差异无统计学意义($t=-0.089$, $P=0.930$; $t=-1.425$, $P=0.161$; $t=1.214$, $P=0.231$)。

由表2可见, 同一操作者测量结果的各项指标可重复性好。其中, CRAE指标的ICC=0.725(95%CI: 0.558~0.835), 呈高度正相关($r=0.721$, $P<0.01$); CRVE指标的ICC=0.810(95%CI: 0.687~0.888), 呈高度正相关($r=0.815$, $P<0.01$); AVR指标的ICC=0.827(95%CI: 0.714~0.898), 呈高度正相关($r=0.828$, $P<0.01$)。

利用Wilcoxon符号秩和检验所得同一操作者2次测的MRAT、MRVT差异无统计学意义($P=0.426$, $P=0.450$; 表2)。经Spearman非参数相关性分析, 重复性好($r=0.599$, $P<0.01$; $r=0.459$, $P<0.01$)。

表1 受试者一般资料及DR严重程度

Table 1 General information of the subjects and the severity of diabetic retinopathy

类别	数据($n=50$)
性别/例	
男	21
女	28
年龄/岁	60.12 ± 11.03
糖尿病病程/年	11.28 ± 7.92
最佳矫正视力(LogMAR)	0.083 ± 0.213
晶体状态/例	
人工晶体	3
I级核	34
II级核	12
双视野眼底图像DR分级/例	
0	34
1	6
2	6
4	0
5	3
双视野眼底图像DR评分/例	
0	34
1	3
2	1
3	2
5	2
6	1
7	1
8	2
15	3
扩瞳后DR分期/例	
0	25
1	18
2	4
3	2

表2 同一操作者对视网膜血管两次测量的重复性分析

Table 2 Reproducibility analysis of two measurements of retinal vessels by the same researcher

指标	<i>t</i>	<i>P</i>	ICC (95%CI)	<i>r</i>	95%LoA/px
CRAE	0.089	0.930*	0.725 (0.558~0.835)	0.721	-0.6018~0.6575
CRVE	-1.425	0.161*	0.810 (0.687~0.888)	0.815	-1.3944~0.2375
AVR	1.214	0.231*	0.827 (0.714~0.898)	0.828	-0.007402~0.02995
MRAT		0.426 [△]		0.599 [§]	
MRVT		0.450 [△]		0.459 [§]	

*配对*t*检验; [△]Wilcoxon符号秩和检验; [§]Spearman非参数相关性分析。

*Paired *t*-test; [△]Wilcoxon signed rank sum test; [§]Spearman's nonparametric correlation analysis.

图3中红色虚线表示95%一致性界限(limits of agreement, LoA)的上下限, 可见同一操作者2次所得CRAE、CRVE、AVR一致性均较好, 同一操作者2次测量所得CRAE的Bland-Altman一致性分析图示有4个点位于95%LoA外, 95%LoA在-0.6018~0.6575 px, 同一操作者2次测量所得的CRVE的Bland-Altman一致性分析图示有1个点位于95%LoA外, 95%LoA统计结果为-1.3944~0.2375 px。同一操作者2次测量所得的AVR的Bland-Altman一致性分析图示有2个点位于95%LoA外, 95%LoA在-0.007402~0.02995 px。同一操作者2次测量所得的MRAT、MRVT的Bland-Altman一致性分析图中差值的散布程度在测量范围内未保持一致, 数据行为不良, 不适用于采用标准Bland-Altman分析。

2.3 不同操作者对视网膜血管测量的再现性分析

操作者B第1次测量CRAE、CAVE、AVR

值分别为(21.69±2.84) px、(34.15±4.78) px、0.64±0.11。操作者A与操作者B对同一受试者2次的测量所得的CRAE、CRVE、AVR值差异经分析均无统计学意义($t=-1.169$, $P=0.248$; $t=-0.050$, $P=0.961$; $t=0.941$, $P=0.351$)。

由表3可见, 不同操作者测量结果的CRAE、CRVE、AVR再现性良好。其中, CRAE指标的ICC=0.750(95%CI: 0.597~0.850)且与高度呈正相关($r=0.697$, $P<0.01$); CRVE指标的ICC=0.787(95%CI: 0.650~0.874)且与高度呈正相关($r=0.785$, $P<0.01$); AVR指标的ICC=0.809(95%CI: 0.685~0.887)且与高度呈正相关($r=0.809$, $P<0.01$)。

采用Wilcoxon符号秩和检验不同操作者所得MRAT、MRVT差异无统计学意义($P=0.110$, $P=0.101$), 经Spearman非参数相关性分析, 再现性好($r=0.571$, $P<0.01$; $r=0.588$, $P<0.01$)。

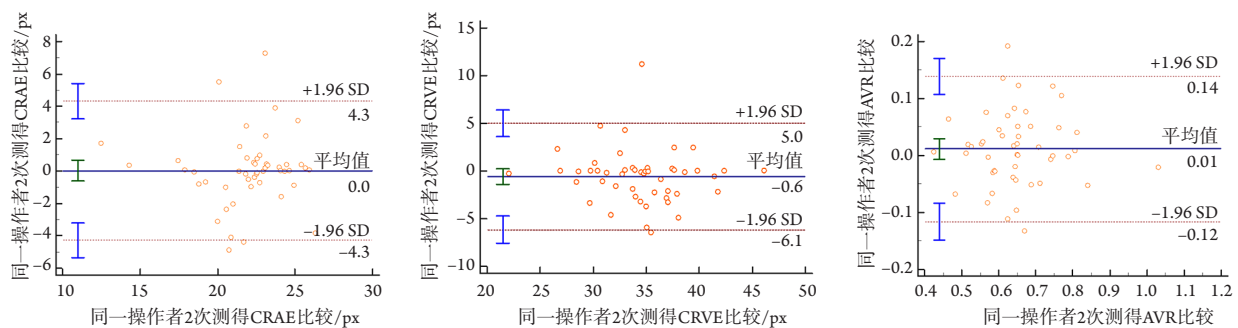


图3 同一操作者2次测量视网膜血管参数的Bland-Altman一致性分析

Figure 3 Bland-Altman analysis of two measurements of retinal vessel parameters by the same researcher

表3 2名操作者对视网膜血管测量的再现性分析

Table 3 Reproducibility analysis of retinal vascular measurements by 2 researchers

指标	<i>t</i>	<i>P</i>	ICC (95%CI)	<i>r</i>	95%LoA/px
CRAE	-1.169	0.248*	0.750 (0.597~0.850)	0.697	-0.2457~-0.9287
CRVE	-0.050	0.961*	0.787 (0.650~0.874)	0.785	-0.9004~-0.85717
AVR	0.941	0.351*	0.809 (0.685~0.887)	0.809	-0.01048~-0.02892
MRAT		0.110 [△]		0.571 [#]	
MRVT		0.101 [△]		0.588 [#]	

*配对*t*检验; [△]Wilcoxon符号秩和检验; [#]Spearman非参数相关性分析。

*Paired *t*-test; [△]Wilcoxon signed rank sum test; [#]Spearman's nonparametric correlation analysis.

如图4所示, 不同操作者测量所得的CRAE、CRVE、AVR一致性均较好。不同操作者测量所得CRAE的Bland-Altman一致性分析图示有4个点位于95%LoA外, 95%LoA在-0.2457~0.9287 px, 不同操作者测量所得CRVE的Bland-Altman一致性分析图示有2个点位于95%LoA外, 95%LoA统计结果在

-0.9004~0.85717 px。不同操作者测量所得AVR的Bland-Altman一致性分析图示有3个点位于95%LoA外, 95%LoA在-0.01048~-0.02892 px。不同操作者测量所得的MRAT、MRVT的Bland-Altman一致性分析图中差值的散布程度在测量范围内未保持一致, 数据行为不良, 不适用于采用标准Bland-Altman分析。

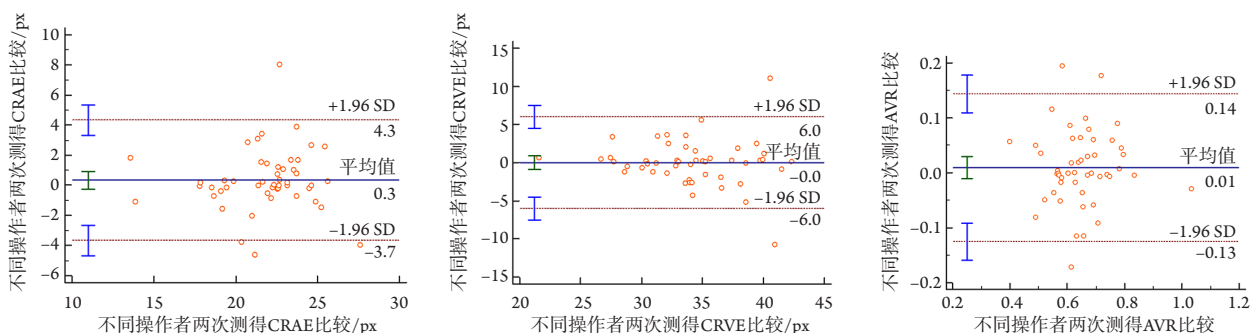


图4 不同操作者测量视网膜血管参数的Bland-Altman一致性分析

Figure 4 Bland-Altman analysis of retinal vascular parameters measured by different researchers

3 讨论

早在20年前, Stanton等^[16]报道了定量直接测量视网膜血管管径的方法, 但直接测量法由眼科医生直接对眼底图像进行血管标识后测量, 主观因素大。因缺乏方便、准确的定量测量方法, 目前临床上对视网膜血管形态评价最常见的方法仍停留在眼科医师应用检眼镜或眼底照相进行主观评估。随着视网膜血管分析软件算法的不断更新, 视网膜血管形态评估实现了从定性到定量、从低效到高效、从手动到自动化分析的提

升, 其中比较有代表性的软件有新加坡I血管评估(Singapore 'I' Vessel Assessment, SIVA)软件、半自动血管分析软件(Interactive Vessel Analysis, IVAN)等。李春艳等^[17]曾验证了IVAN的可重复性和再现性, 并将其应用于DR的血管形态研究中^[18], 但在测量血管迂曲度时, 需联合其他软件。这些软件在临床中尚未大规模普及, 与其软件获取方式繁杂、算法未兼顾管径和迂曲度的测量以及语言差异等缺陷有关。

临床中最常用视网膜血管分析仪器为光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography

angiography, OCTA)。Ghasemi Falavarjani等^[19]使用OCTA测量血管管径, 并认为该方法在操作者间的再现性良好。OCTA有着对血管分层研究的独特优势, 但仍存在伪影、流速慢的血管无法成像及设备之间不统一等问题。目前相关报道少, 能否在临床不同型号的设备进行有效推广仍有待研究。

ARIA软件先通过小波变换的阈值分割技术进行血管分割, 后采用基于图像的算法提取血管的中心线, 通过曲线拟合确定血管方向, 并搜索垂直于血管的二阶导数零点, 最终分析其平均管径及迂曲度。静态图像中血管分析首先依赖于对血管的准确定位, 该算法的视网膜血管分割技术较其他无监督分割方法具有明显的速度优势, 处理 $2\ 160 \times 1\ 440$ 像素图像大约需要3~7 s, 且保证了较高的准确度。当使用公开的视网膜图像数据库DRIVE(Digital Retinal Image for Vessel Extraction)进行验证时, 血管分割的真阳性率为70.27%, 假阳性率为2.83%, 准确率为93.71%。应用于图像分辨率更高的公开视网膜图像数据库REVIEW(REtinal Vessel Image set for Estimation of Widths)时, 该算法输出的血管直径与其提供的3个独立的观察者的手动测量结果呈现良好的一致性。

在该软件准确度良好的基础上, 本研究评估了ARIA软件应用于我国糖尿病患者的视网膜血管管径测量及迂曲度的再现性和重复性。已有研究^[2]报道了糖尿病患者的视网膜动静脉管径及迂曲度的变化可早于微血管瘤等眼底体征, 因此ARIA软件在糖尿病患者中的应用前景主要在于识别DR的早期改变, 故本研究对象为DR分期为0~3期的患者, 结果表明: 操作者内和操作者间的CRAE、CRVE、AVR、MRAT、MRVT的差异均无统计学意义, 2组数据间相关性好, 操作者内优于操作者间, 静脉优于动脉。而Bland-Altman法作为图形分析法, 可以直观地从集中趋势、离散趋势、同步变化程度多角度评价结果的一致性, 弥补了t检验及相关分析的不足。但在使用中应注意检验样本的数据行为, 避免错误使用。在本研究中, 同一操作者2次测量所得和不同操作者的测量所得CRAE、CRVE、AVR的Bland-Altman一致性分析图示均不超过4个点位于95%LoA外, 且95%LoA在临床可接受的范围, 可以认为操作者内和操作者间的数据是一致的、可相互替代的。为后续将ARIA软件有效推广应用于DR的诊疗奠定基础。

值得注意的是, 不论是同一操作者还是不同操作者间的差异, MRVT的一致性程度均低于其他视网膜血管参数, 可探究其原因并对静脉迂曲度的测量方法进行改进。动静脉结果的差异提示色彩对测量结果可能造成影响, 可尝试调整图像对比度、亮度进行图像预处理。再者, 尽管迂曲度的测量同样建立与准确的血管分割的基础上, Simkiene等^[6]使用ARIA软件对比败血症患者及健康对照组的迂曲度及软件开发者^[9]的文章中均未见关于迂曲度准确性的验证试验, 这可能与迂曲度的测量缺乏金标准有关, 可通过比较应用不同软件的测量方法的一致性来检验, 这将成为下阶段的研究内容。

在软件使用过程中发现该算法仍存在改进空间, 例如带有明显中央反光病变的血管易被识别分为2段细小的血管段, 使得管径测量值偏小。在本研究的Bland-Altman一致性分析中, 不论是操作者内还是操作者间的数据结果, CRAE均为95%LoA外点数最多的参数。除随机误差外, 推测可能与动脉较静脉中央反光更强有关。王思远^[20]在基于小波变换的阈值分割技术的基础上利用平行线对包含病变血管图像的中心线结果进行矫正优化, 并运用k-means聚类算法成功确定病变血管边界。该文章同样应用了REVIEW数据库血管直径公开数据进行算法性能测试, 其改进的算法和ARIA软件均具有较高测量精度, 均与3位专家的人工测量结果一致。其次, ARIA对视盘的标记方法为以手动标记两点连成的直线为直径的圆, 而视盘为不规则椭圆形。可改进为分别标记长短轴以形成1个规则椭圆形, 或借鉴VAMPIRE软件^[21]采用多点标记法形成不规则椭圆以减小误差。此外, 也可通过视盘定位算法代替手动标记视盘^[22]。ARIA软件为开源软件, 可进行算法改进并将操作界面翻译为中文, 增加该软件在基层医疗中的实用性。需要注意的是, 虽然ARIA软件是免费提供的, 但目前仅能在MATLAB中运行。因此, 它需要一个有效的MATLAB安装和许可证。

综上, ARIA软件测量糖尿病患者的视网膜血管管径及迂曲度具有良好的重复性和再现性, 但对于带有明显中央反光的病变血管及中晚期DR的糖尿病患者, 眼底病专科医师对眼底情况的评估、纳入更大的眼底照相范围等方法仍是目前不可替代的。

开放获取声明

本文适用于知识共享许可协议(Creative Commons), 允许第三方用户按照署名(BY)-非商业性使用(NC)-禁止演绎(ND)(CC BY-NC-ND)的方式共享, 即允许第三方对本刊发表的文章进行复制、发行、展览、表演、放映、广播或通过信息网络向公众传播, 但在这些过程中必须保留作者署名、仅限于非商业性目的、不得进行演绎创作。详情请访问: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>。

参考文献

- Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, et al. Biomarkers in diabetic retinopathy[J]. *Rev Diabet Stud*, 2015, 12(1-2): 159-195.
- Lockhart CJ, McCann AJ, Pinnock RA, et al. Multimodal functional and anatomic imaging identifies preclinical microvascular abnormalities in type 1 diabetes mellitus[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(12): H1729-H1736.
- Ponto KA, Werner DJ, Wiedemer L, et al. Retinal vessel metrics: normative data and their use in systemic hypertension: results from the Gutenberg Health Study[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(8): 1635-1645.
- Phan K, Mitchell P, Liew G, et al. Associations between retinal arteriolar and venular calibre with the prevalence of impaired fasting glucose and diabetes mellitus: A cross-sectional study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0189627.
- Cheung CY, Ikram MK, Chen C, et al. Imaging retina to study dementia and stroke[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2017, 57: 89-107.
- Simkiene J, Pranskuniene Z, Vitkauskienė A, et al. Ocular microvascular changes in patients with sepsis: a prospective observational study[J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10(1): 38.
- Invernizzi A, Schiuma M, Parrulli S, et al. Retinal vessels modifications in acute and post-COVID-19[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 19373.
- Gopinath B, Liew G, Lewis JR, et al. Associations between dietary flavonoids and retinal microvasculature in older adults[J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(7): 3093-3101.
- Bankhead P, Scholfield CN, McGeown JG, et al. Fast retinal vessel detection and measurement using wavelets and edge location refinement[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e32435.
- 李淑婷, 吴强. 远程医疗在糖尿病视网膜病变筛查项目中的应用的价值及前景[J]. *国际眼科杂志*, 2021, 21(2): 257-261.
LI Shuting, WU Qiang. Research advances in telemedicine program for diabetic retinopathy screening[J]. *International Eye Science*, 2021, 21(2): 257-261.
- Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(8): 1108-1112.
- 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)[J]. *中华眼科杂志*, 2014, 50(11): 851-865.
Fundus Disease Group in Chinese Academy of Ophthalmology. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of diabetic retinopathy in China (2014)[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2014, 50(11): 851-865.
- Scanlon PH, Malhotra R, Greenwood RH, et al. Comparison of two reference standards in validating two field mydriatic digital photography as a method of screening for diabetic retinopathy[J]. *Br J Ophthalmol*, 2003, 87(10): 1258-1263.
- 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变筛查的图像采集及阅片指南(2017年)[J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(12): 890-896.
Fundus Disease Group in Chinese Academy of Ophthalmology. Guidelines for image acquisition and interpretation of diabetic retinopathy screening in China (2017)[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2017, 53(12): 890-896.
- Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, et al. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters[J]. *Curr Eye Res*, 2003, 27(3): 143-149.
- Stanton AV, Mullaney P, Mee F, et al. A method of quantifying retinal microvascular alterations associated with blood pressure and age[J]. *J Hypertens*, 1995, 13(1): 41-48.
- 李春艳, 徐力, 王春燕, 等. IVAN软件测量视网膜管径的重复性和再现性评价[J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(7): 634-639.
LI Chunyan, XU Li, WANG Chunyan, et al. Repeatability and reproducibility of IVAN software measuring retinal vascular caliber[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2017, 35(7): 634-639.
- 李春艳. 早期糖尿病视网膜病变血管形态学改变及其相关机制的研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2016.
LI Chunyan. Assess morphological changes of retinal vascular and its related mechanism in early diabetic retinopathy[D]. Hohhot: Inner Mongolia Medical University, 2016.
- Ghasemi Falavarjani K, Al-Sheikh M, Darvizeh F, et al. Retinal vessel calibre measurements by optical coherence tomography angiography[J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(7): 989-992.
- 王思远. 眼底图像中血管管径的测量方法及其软件实现[D]. 长沙: 湖南大学, 2018.

- WANG Siyuan. Measurement method of vessel width in retinal images and its software realization[D]. Changsha: Hunan University, 2018.
21. Perez-Rovira A, MacGillivray T, Trucco E, et al. VAMPIRE: vessel assessment and measurement platform for images of the REtina[J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2011, 2011: 3391-3394.
22. 王金洒. 视网膜血管分割与基于视盘定位的动静脉管径测量[D]. 武汉: 华中师范大学, 2018.
- WANG Jinsa. Retinal vessel segmentation and diameter measurement of arteriovenous vessel based on OD location[D]. Wuhan: Central China Normal University, 2018.

本文引用: 李静, 谢茂松, 徐国兴. ARIA软件测量视网膜血管管径及迂曲度的重复性和再现性[J]. 眼科学报, 2022, 37(5): 383-392. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.04.05

Cite this article as: LI Jing, XIE Maosong, XU Guoxing. Repeatability and reproducibility of retinal vessel diameter and tortuosity measured by ARIA software[J]. Yan Ke Xue Bao, 2022, 37(5): 383-392. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.04.05