

本文引用:李翔,邓颖,蒋鹏飞,彭清华. 基于眼底图像视网膜血管分割、分类方法的中医目诊研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(3): 406-411.

基于眼底图像视网膜血管分割、分类方法的中医目诊研究

李翔,邓颖,蒋鹏飞,彭清华*
(湖南中医药大学,湖南长沙 410208)

[摘要] 中医目诊是通过观察眼部的神、色、形、态来诊断全身疾病的一种方法。对眼底血管的观察是目诊的主要内容。视网膜血管结构的变化与许多慢性疾病密切相关。图像处理技术在眼底图像研究的应用可以为系统性疾病提供早期诊断。眼底图像血管分割是眼底血管研究的基础,目前大体可分为基于匹配滤波、血管跟踪、形态学处理、形变模型以及机器学习的分割算法5类。眼底血管分类,如动静脉分类,为临床诊断提供重要价值。在此类研究的基础上,提出了眼底血管分割、分类方法在中医目诊中的实际应用方法。

[关键词] 中医目诊;眼底图像;视网膜血管;血管分割;血管分类

[中图分类号] R241

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.03.016

Research on TCM Eye Diagnosis Based on the Segmentation and Classification of Retinal Vessels in Fundus Images

LI Xiang, DENG Ying, JIANG Pengfei, PENG Qinghua*
(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] Eye diagnosis of traditional Chinese medicine (TCM) is a method to diagnose systemic diseases by observing the changes of spirits, expressions, shapes and states of eyes. Fundus observation is the most important content of eye diagnosis. The changes of retinal vascular structure are closely related to many chronic diseases. The application of image processing techniques to fundus images can provide early diagnosis of systemic diseases. Fundus image segmentation is the basis of fundus vascular research and can be roughly divided into five main categories: matched filtering, blood vessel tracking, mathematical morphology, deformable model, and machine learning. Classification of fundus vessels, such as arteriovenous classification, provides important value for clinical diagnosis. Based on this kind of research, we put forward the practical application methods of fundus segmentation and classification methods in the eye diagnosis of TCM.

[Keywords] eye diagnosis of TCM; fundus image; retinal blood vessels; blood vessel segmentation; blood vessel classification

中医目诊通过观察眼睛各部位的神、色、形、态等变化来辨析疾病的发病部位、病因、病性、预后等情况。目诊不仅可辨别眼目疾病,还可察知五脏六腑及气血津液的变化,并对某些病症的诊断具有“见微知著”的意义。

中医目诊是通过望目、问目、按目等方法进行诊断,其观察部位仅限于眼表等肉眼可以观察到的部位。随着眼科检查设备的出现,眼部深层次的解剖结构被清晰地展示,包括眼底血管。中医现代目诊立足于传统目诊的基础上,通过对眼科仪器设备检查结

[收稿日期] 2019-10-25

[基金项目] 湖南省中医药科研计划重点项目(201901);湖南中医药大学中医学国内一流建设学科(湘教通[2018]469号);中医药防治眼耳鼻喉疾病湖南省重点实验室(kc1704005,2017TP1018);中医药防治眼病与视功能保护湖南省工程技术研究中心(1018TP2008);湖南省教育厅研究生科研创新项目(CX20190562);湖南中医药大学中医学一流学科开放基金(2018ZYX59)。

[作者简介] 李翔,女,在读博士研究生,研究方向:中医目诊,中医药防治糖尿病视网膜病变。

[通讯作者] *彭清华,男,二级教授,博士研究生导师,E-mail:pqh410007@126.com。

果的分析,联系相关临床经验从而做出诊断,主要有中西医虹膜诊法、球结膜微循环诊法以及眼底图像分析法等方法^[1-2]。其中眼底血管是眼底图像分析法中最重要的内容,主要是观察眼底血管的改变来诊断疾病,属于目诊颜色、形态变化的内容,包括血管管径、血管弯曲度、微血管瘤、新生血管、视网膜分形维数、视网膜血氧分析等方面的内容。

眼底血管作为人体唯一可以无创、直接观察的较深层次的血管,是全身微循环系统的一个重要组成部分,是全身微血管病变的观察窗口。多项研究^[3-6]证实其形态结构以及颜色的变化与许多全身性疾病的病情进展密切相关,例如心脑血管疾病的微循环情况、血液疾病、内分泌系统疾病、血液病中的贫血等等。因而,眼底观察是目诊非常重要的内容,也是能直接客观反映机体的生理病理状况^[7-8]。

近年来,随着图像处理和分析技术的飞速发展,利用计算机进行医学图像处理已在医学的各个学科和领域中广泛使用,并且已经成为辅助医学诊断的重要工具。借助数字图像处理技术、计算机视觉以及机器学习等技术,尤其是随着计算机辅助眼科疾病诊断系统的发展,对眼底血管进行分割、分类与定量分析,可以有效量化和可视化相关解剖及病理结构,为临床诊断提供支持,也为研究者带来对疾病的新认识。本文就眼底图像中血管自动分割及分类方法作一介绍。

1 视网膜血管的结构特征

视网膜血管网络的结构分析是被用作早期检测视网膜病的一个可靠的工具^[9]。研究人员最开始用的血管分割方法是扩大血管网络的形态特征进行评价^[10-13],从视网膜血管结构进行测量,如许多血管的厚度,血管结构的曲率和小动脉-小静脉比(arteriovenous ratio, AVR)。通常,动脉和静脉在4个特征上是不同的^[14-15]。

1.1 视网膜血管解剖学特征

视网膜中央动脉位于视网膜内,分为鼻上、鼻下、颞上、颞下4支。较粗大的血管位于内界膜下神经纤维层。视网膜中央静脉在视神经内与视网膜中央动脉伴行^[16]。

1.2 视网膜血管网络特征

从视盘向视网膜边缘发散的每支血管,其血管类型始终保持一样。由血管分叉形成的分支血管与原来的主血管类型相同。只有不同类型的两支血管

才能形成交叉点,即动脉与静脉血管发生交叉。同一支血管形成的两支分支血管之间没有相同接合的情况,即单支血管及其分支在拓扑学上是不闭合的。在靠近视盘区域中,交替出现动静脉(arterial vein, AV)血管,即两支静脉血管之间必有一支动脉血管。

1.3 视网膜血管颜色特征

在眼底图像中,视网膜动脉血管的颜色比相邻的静脉血管更浅,其管壁更薄。视网膜动脉血管具有较高的灰度值和较窄的管径,由于血管中相对较高的血氧含量而出现中心光反射现象。动脉血管的中心光反射现象相对静脉而言更为明显。

1.4 AV交叉处的结构特征

动脉与静脉相互交叉,即表示为血管的交叉点。正常AV交叉处静脉陷入视网膜,动脉透明,可见其后的静脉。AV交叉处的改变分为两种,一种是静脉偏向,动脉与静脉交叉处静脉隐匿,动脉两侧的静脉管径较细,并且静脉向视网膜深层移位或侧位偏斜,多发生在“主血管”位置。另一种是静脉受压,静脉管径发生改变。

AV切口或AV夹持是在视网膜微血管结构中观察到的异常现象,其显示了在静脉上穿过小动脉的特征视图。由于这种AV交叉,静脉使动脉横截面点的任一侧膨胀。在几种类型的相关视网膜成像研究中,AV切口已经作为眼睛相关疾病的早期指示器,如视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)、糖尿病、高血压和急性中风^[17-19]。

2 眼底血管分割是中医目诊眼底血管研究的基础

眼底血管分割是眼科成像中最常见的课题,同时也是应用最广泛的领域。图像分割是通过图像内边界的自动或半自动描述将图像分割成不同的有意义的片段(具有相似特征)的过程。在眼科图像中,这些片段通常与不同的组织、器官、病理特征或一些其他生物结构相对应^[20]。眼底血管分割算法大致可分为5类:基于匹配滤波的分割算法、基于血管跟踪的分割算法、基于形态学处理的分割算法、基于形变模型的分割算法以及基于机器学习的分割算法。

2.1 基于匹配滤波的血管分割算法

匹配滤波的血管分割算法主要利用视网膜血管横截面的灰度分布近似于高斯函数分布的特点,将构造好的滤波器与待分割的眼底图像进行卷积来提取目标对象,对眼底图像上的血管进行匹配增强,通

过计算图像滤波后的最大响应值来确定血管像素,提取血管。由于血管的宽度从1~15个像素不等,且受拍摄角度与拍摄环境等影响,单一尺度的滤波器无法很好地兼顾所有血管,故在图像的预处理阶段利用多尺度的高斯匹配滤波对图像进行增强处理,并使用图像阈值分割方法,实现图像的自动阈值优化,从而对血管进行匹配分割^[21-24]。

尽管基于匹配滤波的血管分割方法充分考虑了血管剖面与高斯曲线相匹配的特性,但缺乏对其他血管特征的考量。因此,该方法常用于眼底图像的预处理过程,并与其他用于血管分割的方法结合使用。

2.2 基于血管跟踪的血管分割算法

基于血管跟踪的分割算法建立了血管轮廓模型,使用局部信息沿血管方向迭代分割。在血管具有连续性结构的基础上,设置好一个初始种子点,沿着血管的方向跟踪,并找到两点之间的血管网络,直到满足最终条件为止^[25-26]。

基于血管跟踪的血管分割方法能计算出准确的血管宽度,但其容易被血管分支、交叉点或由病灶引起的异常血管影响,导致跟踪中断,且往往无法检测没有种子点的血管^[27-28]。

2.3 基于形态学处理的血管分割算法

基于数学形态学的分割算法是提取图像边界、骨骼线等部分的有力工具。它可对目标进行腐蚀、膨胀等操作,之后与原图相减得到图像的边缘。除此之外,该方法还能进行开操作和闭操作,从而对图像进行轮廓平滑和孔洞填补的作用^[29-30]。

形态学的算法是直接对目标本身进行操作,具有运算速度快且能抑制噪声的优点。而其主要缺点是未能很好地利用血管本身的显著特性,如血管剖面,而过分依赖结构元素的操作。

2.4 基于形变模型的血管分割算法

基于形变模型的血管分割算法通过能量函数的参数定义边界曲线来描述血管边界,然后通过计算边界内外的能量值来计算边界两侧的内外力,从而达到分割视网膜血管的目的。因此,将血管分割的问题转换为寻找能量函数的最小值^[31-32]。根据模型的曲线表示形式不同,基于形变模型的方法可以分为两类:参数形变模型和几何形变模型。

2.5 基于机器学习的血管分割算法

机器学习的方法主要是定义眼底图像中与其他区域不同的血管的特征向量,并通过有监督或者无

监督的分类算法将图像像素分成血管或者非血管像素,以实现血管的分割。机器学习是对计算机算法的研究,可以通过经验自动改进。机器学习分为两类:有监督的学习算法和无监督的学习算法。大多数基于机器学习的分割方法都是监督算法。这种类型的算法要预先构建图像特征以训练分类器,然后使用训练后的分类器对要分割图像进行分割。

监督学习算法需要事先标记好一个像素点是属于血管点还是背景点,而非监督学习方法不需要标记就能完成血管分割。监督算法通常采用像素分类来达到分割的目的。该方法往往通过提取图像特征来预先训练分类器,然后使用经过训练的分类器来识别血管像素和非血管像素以实现血管分割。监督算法的性能通常比非监督算法更好,特别是对于健康的眼底图像,可以提供更好的分割结果^[33-35]。

在上述几种血管分割算法中,各类算法都各有特点。匹配滤波分割算法,因为高斯曲线与血管横截面非常吻合,并且血管分割非常有效,通常用作血管分割的预处理方法;基于形态学方法,由于其计算速度快和抗噪特性,它也常用于视网膜血管分割的预处理或后处理;最准确的方法是基于机器学习,这仍然是当前眼底图像视网膜血管分割研究的主流方向。目前,最常用的分割算法是机器学习算法和其他算法相结合的方式,以实现更令人满意的分割效果。对彩色眼底图像视网膜血管分割算法的研究是图像处理的基础,为后期血管分类、形态学、血液流变学等研究提供了铺垫。

3 眼底血管分类为中医目诊临床诊断提供支持

视网膜微血管的一些变化被认为是心血管事件,如缺血性中风或急性中风的预兆。AVR能够早期诊断高血压、糖尿病、中风和成人其他心血管疾病以及婴儿、早产儿视网膜病^[36-38]。视网膜血管分类方法通常是基于区分动脉和静脉的视觉和几何特征,如颜色差异、厚度差异、中心反射以及视盘周围动脉和静脉的分支信息,以此为疾病临床诊断和早期预测提供支持。

在眼底图像中进行血管分类的大多数研究常用的方法包括5个步骤:(1)血管分割;(2)感兴趣区域(region of interest, ROI)选择以对其血管进行分类;(3)从血管的不同部分提取特征;(4)分类特征向量;(5)组合结果以确定容器的最终标签。通常,考虑3

个过程来提取特征:基于像素、基于轮廓和基于分段的特征提取过程。总的来说,可以将视网膜血管分类方法大致分为两大类:全自动和半自动。

3.1 半自动方法

半自动的方法是指先通过分割得到血管的网络结构,然后手动标记起点和AV血管点,再根据AV的网络结构特征、血管分割并使用跟踪算法对AV进行分类。

此分类方法首先需要完整准确地进行血管分割以及对血管进行跟踪,需要事先对视网膜眼底图像进行处理,效率较低,且与标记者的专业程度和技巧熟练程度有关,主观性较强。因此,对视网膜血管的分类方法提出了更高的要求。

3.2 全自动方法

全自动方法即使用机器视觉,通过提取AV的颜色信息和形态信息,训练分类器或者使用诸如聚类的分类算法,对血管的动脉和静脉进行分类。包括传统的分类识别技术和基于深度学习的分类识别技术。传统视网膜血管分类识别步骤包括提取特征、转化特征值、添加限制条件、选择分类器、组合分类器生成新的模型等方面^[39]。

基于深度学习的分类识别方法,有聚类算法、监督方法、统计分类以及卷积神经网络。目前,热度最高的是卷积神经网络,在眼底图像以及视网膜血管的分类与识别上应用最广泛。通过对以前研究的总结发现,传统的分类识别方法与基于深度学习的分类识别方法之间缺少联系,二者之间相对独立,且标记的特征与深度网络计算出来的特征之间也缺乏连接。

许多视网膜血管的分类方法是利用描述血管中颜色和颜色变化的特征来进行分类的。分类中的一个主要问题是血管中血液的绝对颜色在图像之间甚至在同一受试者都是不同的。这种可变性的一些原因是血红蛋白氧饱和度、白内障的老化和发展、闪光强度的差异、闪光光谱、相机的非线性光学畸变、闪光伪影和聚焦等。此外,图像的分辨率是必须考虑的另一个重要因素。在高分辨率图像中引入噪声会减少颜色信息。不同分类方法对颜色信息的要求不同,表明了在使用具有不同分辨率的眼底照相机的研究中标准化图像分辨率的重要性。血管的厚度不是分类的可靠特征,因为除了血管的可变性之外,它还受到血管分割的极大影响。由于动脉带有高氧值的血液,它们的内部比它们的壁更亮,这意味着动脉

中心反射更明显。一些调查发现这种特征是血管之间区分的一个关键特征,但中心反射只能在较厚的血管中识别^[40-41]。

这些因素使得动脉和静脉的自动分类成为非常困难的计算任务,并且影响系统的准确性。许多学者试图通过仅选择视盘周围的主要血管来进行分类以简化问题。通过这种方式,分析仅限于主要血管,避免了由较小的动脉和静脉引起的混乱信息。另外,一些学者提出使用聚类而不是分类方法来克服这些挑战^[42]。除此之外,考虑到提出的各种眼底图像血管分类方法是在不同的数据集上进行评估(成像条件、强度、分辨率等不同),其性能评估也是采用不同的标准[分类准确度、相关系数、ROC曲线下方的面积大小(area under curve, AUC)],故无法定量比较它们,因此,可以考虑各种参数来评估不同的方法。除了AVR(评估的重要参数之一)之外。较少的分类错误影响该方法的可靠性。

4 眼底血管分割、分类方法在中医目诊中的实际应用

眼底血管的观察是目诊最重要的内容之一。一些初期的系统性疾病可能会导致其形态结构发生变化,例如糖尿病^[43-44]、高血压病、肝硬化等,因此,可将视网膜血管作为疾病诊断的一个重要指标。

同时,可根据眼底血管的病理改变进行中医辨证分析。(1)血管细小:眼底血管细小,伴有眼底退行性变化,例如视盘的颜色,多是气血不足,虚中夹瘀所致;眼底动脉变细,甚至呈白线条状,多为肝郁气滞、气血瘀阻而成;眼底血管痉挛,动脉狭窄,反射增加或在动脉与静脉的交叉点处出现压迹,或黄斑部出现螺旋状小血管,多为肝肾阴虚、阴不潜阳、肝阳上亢所致。(2)血管扩张:眼底血管粗大,扩张扭曲,或呈串珠状,经常伴有渗出物,多为心肝火盛、血分有热而致瘀;或肝郁气滞、气血瘀阻。小血管扩张,或血管未形成微血管瘤,颜色暗红,多为肝肾阴亏,虚火上炎而致瘀。亦有因气血不足,无力疏通,血行瘀滞而扩张者。(3)血管阻塞:眼底血管阻塞,多为气滞血瘀,或气虚血瘀,或痰湿阻滞所致;也可因肝火上炎,火灼脉道而成;或肝阳妄动、肝气上逆、气血郁闭^[45]。

中医目诊观察眼底病理形态和功能的方法有检眼镜、彩色眼底照相机、荧光素眼底血管造影、光学相干断层扫描仪(optical coherence tomography,

OCT)等。彩色眼底图像是使用眼底照相机从眼球内壁的不同角度拍摄的图像,它是无创且无痛的。更重要的是,它能直接观察视网膜血管疾病和其他病变^[46],例如微血管瘤、出血点、新生血管、硬性渗出和棉绒斑等。彩色眼底照相比检眼镜检查更客观,也更容易保存,便于患眼与正常眼底血管的比较以及治疗前后的比较。这也是大规模筛查眼底疾病的常用方法。OCT以高清晰的分辨率对视网膜结构进行非侵入性的可视化,是现代医学中有力的活体诊断工具之一^[47]。新的频扫OCT技术可提供更快的扫描,其更长的波长允许更快和更深入的眼底结构的可视化,包括脉络膜的评估。

以往大多数研究都是基于彩色眼底照相或OCT单一的成像方式对图像进行分析。由于眼底彩照反映视网膜平面的状态,而OCT图像反映视网膜的纵切面,它们描述了视网膜的不同方面,可以相互补充。在临床实践中,眼科医生的诊断也并不会是单模态的诊断,而是综合多个成像源进行综合判断的过程。

基于此,本研究团队通过彩色眼底图像和OCT共同组成的多模态模型的构建,训练卷积神经网络提取图像特征,对人体系统性疾病及中医相关证型进行自动分类。这种方法摒弃了传统的包括特征提取和分类器训练的方法,采用了深度学习(一种可学习其自身功能的机器学习技术)对两种输入图像进行融合。在此基础上,通过ROI定位的判定,对区域内血管特征、其他病理改变等影像学生物标记物进行分类与定量分析。在研究包括高血压病、糖尿病、肾炎、脑卒中等疾病时,对ROI内血管进行分割是视网膜血管图像特征自动提取的基础。通过视盘分割、AV分类等获得血管管径、AV比值、血管弯曲度、微血管瘤、新生血管等的定量指标,为疾病诊断及中医证型的判定提供重要依据,从而形成有系统理论和临床支持的研究成果,作为中医四诊方法的重要补充,为临床诊断和疾病预测提供依据,具有重要的实践价值和良好的开发前景。

参考文献

[1] 彭清华,彭俊,谭涵宇,等.中医目诊的基本原理及方法[J].湖南中医药大学学报,2015,35(10):1-5.
 [2] 李翔,夏飞,邓颖,等.大数据时代下的中医现代目诊数字化平台建设[J].中医学报,2020,35(1):19-22.
 [3] 张建良,孔凡英.高血压病、糖尿病、冠心病病人球结膜微循环变化的临床意义[J].湖南医学,1993,10(1):16-17.

[4] 张恒义,俞锋.计算机眼底血管图像分析诊断系统[J].生物医学工程学杂志,1999,16(2):198-202.
 [5] 钟丹丹.高血压视网膜血管改变在拟诊冠心病患者中的临床意义[D].衡阳:南华大学,2016.
 [6] 赵薇,李利华.动态动脉硬化指数、动态血压参数与高血压眼底改变的关系[J].中华眼底病杂志,2013,29(1):84-86.
 [7] 彭清华,朱文锋.中国民间局部诊法[M].长沙:湖南科学技术出版社,1995:66-115.
 [8] 廖林丽,夏飞,王静敏,等.中医目诊的基本理论及临床运用[J].湖南中医药大学学报,2019,39(7):922-925.
 [9] FRAZ M M, RUDNICKA A R, OWEN C G, et al. Automated arteriole and venule recognition in retinal images using Ensemble classification[C]//2014 International Conference on Computer Vision Theory and Applications (VISAPP). Lisbon, Portugal. IEEE, 2014: 194-202.
 [10] SHAHIN E M, TAHA T E, AL-NUAIMY W, et al. Automated detection of diabetic retinopathy in blurred digital fundus images[C]//2012 8th International Computer Engineering Conference (ICENCO). Cairo, Egypt. IEEE, 2012: 20-25.
 [11] NIEMEIJER M, VAN GINNEKEN B, STAAL J, et al. Automatic detection of red lesions in digital color fundus photographs[J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2005, 24(5): 584-592.
 [12] WALTER T, KLEIN J C, MASSIN P, et al. A contribution of image processing to the diagnosis of diabetic retinopathy: Detection of exudates in color fundus images of the human Retina[J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2002, 21(10): 1236-1243.
 [13] FAUST O, ACHARYA U R, NG E Y K, et al. Algorithms for the automated detection of diabetic retinopathy using digital fundus images: A review[J]. Journal of Medical Systems, 2012, 36(1): 145-157.
 [14] FRAZ M M, REMAGNINO P, HOPPE A, et al. Blood vessel segmentation methodologies in retinal images-A survey[J]. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 2012, 108(1): 407-433.
 [15] MENDONÇA A M, CAMPILHO A. Segmentation of retinal blood vessels by combining the detection of centerlines and morphological reconstruction[J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2006, 25(9): 1200-1213.
 [16] 蒋鹏飞,李翔,彭清华,等.眼底血管病理学改变特征研究[J].国际眼科杂志,2019,19(3):393-397.
 [17] NGUYEN U T, BHUIYAN A, PARK L A, et al. An automated method for retinal arteriovenous nicking quantification from color fundus images[J]. IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering, 2013, 60(11): 3194-3203.
 [18] IKRAM M K, DE JONG F J, VAN DIJK E J, et al. Retinal vessel diameters and cerebral small vessel disease: The Rotterdam Scan Study[J]. Brain, 2006, 129(Pt1): 182-188.
 [19] NUNES S, PIRES I, ROSA A, et al. Microaneurysm turnover is a biomarker for diabetic retinopathy progression to clinically

- significant macular edema: Findings for type 2 diabetics with nonproliferative retinopathy[J]. *Ophthalmologica International Journal of Ophthalmologie International Journal of Ophthalmologie Zeitschrift Fur Augenheilkunde*, 2009, 223(5): 292-297.
- [20] FOROUZANFAR M, FORGHANI N, TESHNEHLAB M. Parameter optimization of improved fuzzy c-means clustering algorithm for brain MR image segmentation[J]. *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, 2010, 23(2): 160-168.
- [21] KRAUSE M, ALLES R M, BURGETH B, et al. Fast retinal vessel analysis[J]. *Journal of Real-Time Image Processing*, 2016, 11(2): 413-422.
- [22] KOVÁCS G, HAJDU A. A self-calibrating approach for the segmentation of retinal vessels by template matching and contour reconstruction[J]. *Medical Image Analysis*, 2016, 29: 24-46.
- [23] KAR S S, MAITY S P. Blood vessel extraction and optic disc removal using curvelet transform and kernel fuzzy c-means[J]. *Computers in Biology and Medicine*, 2016, 70: 174-189.
- [24] ZHANG J, DASHTBOZORG B, BEKKERS E, et al. Robust retinal vessel segmentation via locally adaptive derivative frames in orientation scores[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2016, 35(12): 2631-2644.
- [25] YIN Y, ADEL M, BOURENNANE S. Automatic segmentation and measurement of vasculature in retinal fundus images using probabilistic formulation [J]. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2013, 2013: 260410.
- [26] ZHANG J, LI H Q, NIE Q, et al. A retinal vessel boundary tracking method based on Bayesian theory and multi-scale line detection[J]. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 2014, 38(6): 517-525.
- [27] DE J, LI H Q, CHENG L. Tracing retinal vessel trees by transductive inference[J]. *BMC Bioinformatics*, 2014, 15(1): 1-20.
- [28] BEKKERS E, DUIJS R, BERENDSCHOT T, et al. A multi-orientation analysis approach to retinal vessel tracking[J]. *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, 2014, 49(3): 583-610.
- [29] FRAZ M M, BASIT A, BARMAN S A. Application of morphological bit Planes in retinal blood vessel extraction[J]. *Journal of Digital Imaging*, 2013, 26(2): 274-286.
- [30] IMANI E, JAVIDI M, POURREZA H R. Improvement of retinal blood vessel detection using morphological component analysis[J]. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2015, 118(3): 263-279.
- [31] XIAO Z Y, ADEL M, BOURENNANE S. Bayesian method with spatial constraint for retinal vessel segmentation[J]. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2013, 2013: 401413.
- [32] SALAZAR-GONZALEZ A, KABA D, LI Y M, et al. Segmentation of the blood vessels and optic disk in retinal images[J]. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 2014, 18(6): 1874-1886.
- [33] RAHEBI J, HARDALA F. Retinal blood vessel segmentation with neural network by using gray-level co-occurrence matrix-based features[J]. *Journal of Medical Systems*, 2014, 38(8): 85.
- [34] FATHI A, NAGHSH-NILCHI A R. General rotation-invariant local binary patterns operator with application to blood vessel detection in retinal images[J]. *Pattern Analysis and Applications*, 2014, 17(1): 69-81.
- [35] GANJEE R, AZMI R, GHOLIZADEH B. An improved retinal vessel segmentation method based on high level features for pathological images[J]. *Journal of Medical Systems*, 2014, 38(9): 108.
- [36] IKRAM M K, DE JONG F J, VINGERLING J R, et al. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders The Rotterdam Study [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2004, 45(7): 2129-2134.
- [37] SUN C, WANG J J, MACKEY D A, et al. Retinal vascular caliber: Systemic, environmental, and genetic associations [J]. *Survey of Ophthalmology*, 2009, 54(1): 74-95.
- [38] HATANAKA Y, NAKAGAWA T, AOYAMA A, et al. Automated detection algorithm for arteriolar narrowing on fundus images[C]//2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference. Shanghai, China: IEEE, 2006: 286-289.
- [39] 卢宏涛,张秦川.深度卷积神经网络在计算机视觉中的应用研究综述[J].*数据采集与处理*,2016,31(1):1-17.
- [40] 瞿西.眼底照相造影血管分割及动静脉分类方法研究[D].成都:电子科技大学,2019.
- [41] MOOKIAH M R K, HOGG S, MACGILLIVRAY T J, et al. A review of machine learning methods for retinal blood vessel segmentation and artery/vein classification[J]. *Medical Image Analysis*, 2021, 68: 101905.
- [42] ZHAO Y T, XIE J Y, ZHANG H Z, et al. Retinal vascular network topology reconstruction and artery/vein classification via dominant set clustering[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2020, 39(2): 341-356.
- [43] NIVETHA C, SUMATHI S, CHANDRASEKARAN M. Retinal blood vessels extraction and detection of exudates using wavelet transform and pnn approach for the assessment of diabetic retinopathy[C]//2017 International Conference on Communication and Signal Processing (ICCSP). Chennai, India: IEEE, 2017: 1962-1966.
- [44] JOSE C, AJU D. A hybrid method for diabetic retinopathy diagnosis through blood vessel extraction and exudates identification from 2D fundus image[J]. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 2018, 11(3): 1147.
- [45] 彭清华,彭俊,谭涵宇,等.中医目诊:眼底病理改变的获取与分析[J].*中华中医药学刊*,2016,34(5):1031-1033.
- [46] WINDER R J, MORROW P J, MCRITCHIE I N, et al. Algorithms for digital image processing in diabetic retinopathy[J]. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 2009, 33(8): 608-622.
- [47] 倪波,范应威,马琼,等.光学相干断层成像在临床医学中的应用[J].*激光生物学报*,2018,27(6):481-497.