

# 视网膜血氧饱和度测量技术综述

先永利<sup>1,2,3,4</sup>, 戴云<sup>1,3</sup>, 高椿明<sup>2</sup>

<sup>1</sup>中国科学院自适应光学重点实验室, 四川 成都 610209;

<sup>2</sup>电子科技大学光电信息学院, 四川 成都 610054;

<sup>3</sup>中国科学院光电技术研究所, 四川 成都 610209;

<sup>4</sup>中国科学院大学, 北京 100049

**摘要** 视网膜血氧测量技术可以为医学诊断提供可靠的视网膜血氧新陈代谢信息, 这些信息可以反映出全身微循环状态。基于光谱法的非侵入性的视网膜血氧饱和度测量是生命科学研究的新热点, 国外已开展了大量的研究工作, 国内的相关研究还处于起步阶段。为更好地促进视网膜血氧测量在生命科学领域中的研究和应用, 对现有的研究成果进行了梳理和回顾。首先介绍了视网膜血氧测量的基本原理, 概述了当前已有的视网膜血氧测量技术并讨论了各自的优缺点; 然后对现有研究成果和应用情况进行总结, 并对视网膜血氧测量存在的若干问题进行讨论; 最后对其在生命科学中的研究和应用进行了预测和展望。

**关键词** 医用光学; 医用光学仪器; 视网膜血氧仪; 光谱法; 无损测量; 标定

**中图分类号** TH744 **文献标识码** A

**doi:** 10.3788/LOP54.060005

## Review for Retinal Oxygen Saturation Measurement Technology

Xian Yongli<sup>1,2,3,4</sup>, Dai Yun<sup>1,3</sup>, Gao Chunming<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Key Laboratory on Adaptive Optics, Chinese Academy of Sciences, Chengdu, Sichuan 610209, China;

<sup>2</sup>School of Optoelectronic Information, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan 610054, China;

<sup>3</sup>Institute of Optics and Electronics, Chinese Academy of Sciences, Chengdu, Sichuan 610209, China;

<sup>4</sup>University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

**Abstract** Retinal blood oxygen measurement technology can provide reliable retinal blood oxygen metabolism information for medical diagnosis, which can stand for systemic microcirculation status. The noninvasive measurement of retinal oxygen saturation ( $SO_2$ ) is based on spectroscopy, which is a hot point for researchers in the field of life science. While researchers overseas have done a lot of work, researchers in China are still at the threshold of this field. Existed theses are reviewed to promote research and application in this regard. We firstly introduce the basic principle of retinal oximetry, and then summarize the various techniques that have been applied to the retinal oximetry. Advantages and limitations of each are discussed. The research achievement and application situation in retinal diseases using retinal oximetry are also summarized, and major problems of retinal oximetry encountered are discussed. Lastly, future perspectives of the retinal oximetry used in life science are discussed.

**Key words** medical optics; medical optics instrumentation; retinal oximeter; spectroscopy; noninvasive measurement; calibration

**OCIS codes** 170.3890; 170.6510; 330.4300

**收稿日期:** 2016-12-21; **收到修改稿日期:** 2017-02-18

**基金项目:** 国家重大科学仪器设备开发专项资助项目(2013YQ49085903)

**作者简介:** 先永利(1986—), 女, 博士研究生, 主要从事生物医学光学、图像处理方面的研究。

E-mail: xyl123@mail.ustc.edu.cn

**导师简介:** 戴云(1976—), 男, 博士, 研究员, 博士生导师, 主要从事自适应光学及生物医学光学仪器方面的研究。

E-mail: daiyunqq@163.com(通信联系人)

## 1 引言

对视网膜血管血氧饱和度( $SO_2$ )进行定量的研究有助于诊断和治疗眼底相关疾病,如糖尿病视网膜病变<sup>[1-2]</sup>、青光眼<sup>[3-5]</sup>、血管阻塞<sup>[6-7]</sup>等。因为这些疾病均会引起血液中氧气的大量消耗,相应地,血氧饱和度会发生变化。此外,视网膜组织和血管也是唯一能直接观测到的人体深部结构,是了解某些全身疾病的重要窗口,比如视网膜血管的变化和高血压以及其他心血管疾病之间存在必然的联系<sup>[8]</sup>。因此,通过对视网膜图像进行处理和分析,获取其结构和血氧饱和度功能信息对疾病的早期诊断和检测有着非常重要的意义。

眼底视网膜血氧测量技术包括侵入式和非侵入式。侵入式是指需要穿透人体表面的测量,目前报道的侵入式测量方法主要包含两种:一种是氧敏感微电极法<sup>[9]</sup>,另一种是氧敏感染料法<sup>[10]</sup>。前者是将对氧敏感的微电极插入眼睛,测量相对准确,但是对人眼创伤大,因此仅限于动物实验,尚未在临床上应用。后者是将对氧敏感的染料注入血液中,染料经血液到达视网膜和脉络膜的血管质,创伤性略小一些,但注射染料对人体存在安全隐患,同样无法在临床上应用。因此非侵入式的光谱法应运而生,它是一种结合组织吸收光谱特性和分光光度计技术的无损测量方法<sup>[11]</sup>。本文重点对基于光谱法的视网膜血氧饱和度无损测量技术进行梳理和总结。

## 2 视网膜血氧饱和度测量原理

眼底视网膜血氧无损测量技术最早可追溯至 20 世纪 60 年代,Hickham 等<sup>[11]</sup>首次通过照相技术获取人眼的双波长图像,测量视网膜血氧值。近半个世纪以来,研究人员一直致力于研究更为可靠的血氧测量技术,大部分都是在朗伯-比尔定律的基础上发展起来的,即基于含氧血红蛋白( $HbO_2$ )和还原血红蛋白( $Hb$ )对不同波长光的吸收差异,采集多个波长的眼底图像,通过图像处理计算得到血氧值。

以双波长视网膜血氧测量为例,对其原理进行介绍。系统需要一束对血氧饱和度不敏感的光和一束对血氧饱和度敏感的光。波长的选择依据如图 1 所示,图中给出了  $HbO_2$  和  $Hb$  在不同波长下的消光系数<sup>[12]</sup>。本研究以 570 nm 和 600 nm 为例:570 nm 光的  $HbO_2$  和  $Hb$  的消光系数近似相等,是对血氧饱和度不敏感的光;600 nm 光的  $HbO_2$  和  $Hb$  的消光系数差异较大,是对血氧饱和度敏感的光。

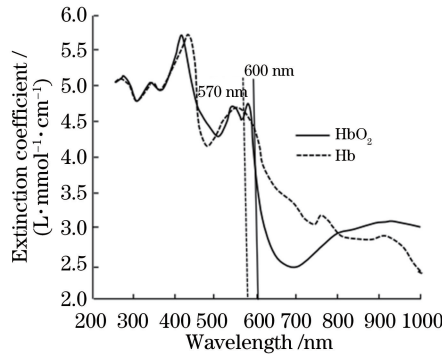


图 1  $HbO_2$  和  $Hb$  在不同波长下的消光系数

Fig. 1 Extinction coefficient of  $HbO_2$  and  $Hb$  under different wavelengths

血氧饱和度与血管的光密度值(OD) $D_O$  有关,光密度值定义为

$$D_O = \log(I_0/I), \quad (1)$$

$D_O$  表示出射光强  $I$  相对于入射光强  $I_0$  的衰减。在光密度计算中,出射光强  $I$  为血管内像素段的灰度最小值,而入射光强  $I_0$  为血管外像素段的灰度平均值。

血氧饱和度  $V_{SO_2}$  与不同波长下血管光密度比(ODR) $R_{OD}$  近似成线性关系<sup>[13]</sup>

$$V_{SO_2} = a \cdot R_{OD} + b, \quad (2)$$

式中  $R_{OD} = D_{O600}/D_{O570}$ ,  $D_{O600}$  和  $D_{O570}$  分别表示对波长为 600 nm 和 570 nm 光的眼底图像在相同血管位置处的光密度值, $a$ 、 $b$  是常数。

多波长视网膜血氧测量的物理基础也是基于朗伯-比尔定律,只是由于选择的波长数目不同,血氧计算公式会有相应的变化,详细的公式推导和说明见参考文献<sup>[14]</sup>,这里不再赘述。

### 3 常见的活体视网膜血氧测量技术

传统的眼底成像设备主要包括眼底相机、激光共焦扫描检眼镜(CSLO)、光学相干层析(OCT)技术。因此按照依赖的成像设备划分,可以将视网膜血氧测量技术分为基于眼底相机的多波长视网膜血氧测量技术、基于CSLO的多波长视网膜血氧测量技术和基于OCT的多波长视网膜血氧测量技术。目前,国内外研究人员对其技术基础、光路设计进行了大量研究,并取得了不错的研究成果。表1~表3分别列出了三种人眼视网膜血氧测量技术的典型研究成果,表3中HSUHR表示高速超高分辨率,DWP表示双波长光热光谱分析。可以看到,国外对于视网膜血氧饱和度测量技术的研究开始较早,已经开展了几十年;而国内的相关研究起步较晚,目前仅中国科学院光电技术研究所拥有一项基于自适应光学的激光共焦扫描(ALSLO)的视网膜血氧测量的专利技术<sup>[15]</sup>和一项基于眼底相机的双波长视网膜血管血氧测量系统的专利技术<sup>[16]</sup>。

表1 基于眼底相机的视网膜血氧饱和度测量技术对应的文献成果

Table 1 References related to retinal SO<sub>2</sub> measurement technology based on fundus camera

Year	Author	Technical system	Wavelength /nm	Calibration	Arterial SO <sub>2</sub> /%	Venous SO <sub>2</sub> /%
1963 <sup>[11]</sup>	Hickham <i>et al</i>	Photographic	510/640 640/800	Hypoxia	—	58±10
1976 <sup>[17]</sup>	Cohen <i>et al</i>	Photographic	470/515	Hypoxia	—	—
1988 <sup>[18]</sup>	Delori	Photoelectric	558, 569, 586	Vitro model	98±8	45±7
1998 <sup>[19]</sup>	Tiedeman <i>et al</i>	Digital	640/505	Hypoxia	—	60±16
1999 <sup>[20]</sup>	Beach <i>et al</i>	Digital	600/569	Hypoxia	—	55±3.38
1999 <sup>[21]</sup>	Schweitzer <i>et al</i>	Imaging spectroscopy	510-586	Model function separating the effects of transmission and reflection	92.2±4.1	57.9±9.9
2004 <sup>[22]</sup>	Khoobehi <i>et al</i>	Hyperspectral imaging	450-600	—	—	—
2007 <sup>[23]</sup>	Khoobehi <i>et al</i>	Multi-spectral fundus imaging	522, 542, 548, 560, 569, 577, 586	—	—	—
2006 <sup>[24]</sup>	Hardarson <i>et al</i>	Imaging spectroscopy	542, 558, 605, 586	Empirical calibration	96±9	55±14
2008 <sup>[25]</sup>	Hammer <i>et al</i>	Imaging spectroscopy	548, 610	Empirical calibration	98±10.1	65±11.7
2011 <sup>[26]</sup>	Kim <i>et al</i>	Imaging spectroscopy	586, 600	Empirical calibration	96.0±6.0	54±8.0
2012 <sup>[27]</sup>	Geirsdottir <i>et al</i>	Imaging spectroscopy	570/600	Reference empirical calibration	92.2±3.7	55.6±3.3
2016 <sup>[28]</sup>	Xian <i>et al</i>	Imaging spectroscopy	570, 600	Empirical calibration	92.85±2.42	56.7±3.63

表2 基于CSLO的视网膜血氧饱和度测量技术对应的文献成果

Table 2 References related to retinal SO<sub>2</sub> measurement technology based on CSLO

Year	Author	Technical system	Wavelength /nm	Calibration	Arterial ODR	Venous ODR
1998 <sup>[29]</sup>	Smith <i>et al</i>	Imaging spectroscopy	670, 803	In vitro model	—	—
1999 <sup>[30]</sup>	Lompadó	Imaging spectroscopy	670, 830	In vitro model	—	—
2000 <sup>[31]</sup>	Smith <i>et al</i>	Imaging spectroscopy	488, 635, 670, 752, 830	In vitro model	—	—
2009 <sup>[32]</sup>	Manivannan <i>et al</i>	Imaging spectroscopy	670, 810	In vitro model	0.92-0.991	0.98-1.159
2011 <sup>[33]</sup>	Li <i>et al</i>	Imaging spectroscopy (AOSLO)	680, 796	Empirical calibration	0.55-0.68	0.96-1
2012 <sup>[34]</sup>	Rasta <i>et al</i>	Imaging spectroscopy	670, 810	In vitro model	—	—

表 3 基于 OCT 的视网膜血氧饱和度测量技术对应的文献成果

Table 3 References related to retinal  $\text{SO}_2$  measurement technology based on OCT

Year	Author	Technical system	Wavelength /nm	Calibration	Arterial ODR	Venous ODR
2007 <sup>[35]</sup>	Kagemann <i>et al</i>	HSUHR-OCT	805, 855	In vitro model	$1.007 \pm 2.611$	$-1.434 \pm 4.310$
2010 <sup>[36]</sup>	Liu <i>et al</i>	Common-path Fourier-domain OCT	780, 810	In vitro model	—	—
2013 <sup>[37]</sup>	Liu <i>et al</i>	DWP-OCT	770, 800	—	—	—
2015 <sup>[38]</sup>	Chen <i>et al</i>	Vis-OCT	520-610 at a 5 interval	In vitro model	—	—

### 3.1 基于眼底相机的多波长视网膜血氧测量技术

利用眼底照相机获取视网膜图像是视网膜研究的一种简单有效的途径,但传统眼底成像技术仅仅停留于获取视网膜结构信息,无法对视网膜功能信息进行采集。因此,以眼底相机为平台,如何更充分地挖掘视网膜结构和功能信息,受到越来越多研究人员的关注。基于眼底相机的多波长视网膜血氧测量技术是以商业眼底相机为平台,将其输出的视网膜图像一分为二,通过特定波长的滤光片获得视网膜多波长图像,并成像在多个电荷耦合器件(CCD)或同一个 CCD 上。多波长图像经数据传输至计算机,由血氧计算软件对其进行处理。血氧计算软件对多波长图像进行配准、血管分割、光密度比计算,最终完成血氧值的测量。典型的双波长视网膜图像采集系统如图 2 所示,图中 BS 表示分束器。图 3 为实际获得的一组双波长眼底视网膜图像。由于  $\text{HbO}_2$  和脱氧血红蛋白对 570 nm 光的吸收程度相近,而对 600 nm 光的吸收有较大差异,所以在 570 nm 图像下,如图 3(a)所示,动脉和静脉光密度基本一致;而在 600 nm 下,如图 3(b)所示,静脉血管光密度小于动脉血管(静脉血管颜色比动脉血管相对更深)。

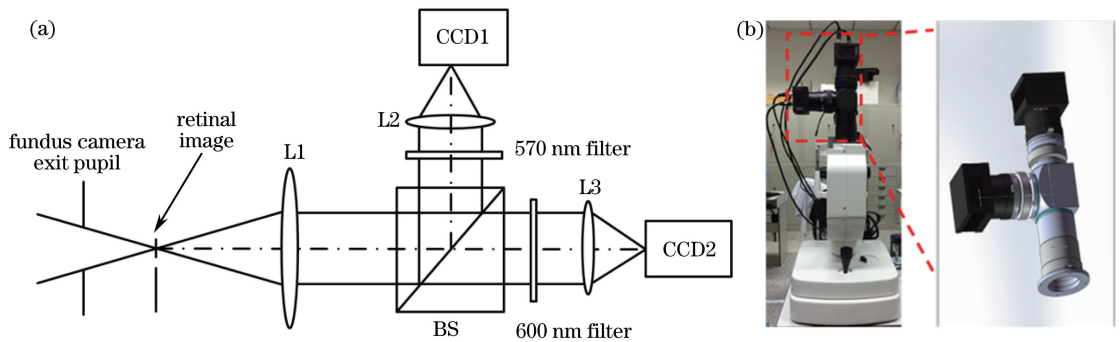


图 2 双波长图像采集子系统的(a)光路图和(b)实物图

Fig. 2 (a) Light path and (b) physical pictures of the dual-wavelength image acquisition subsystem

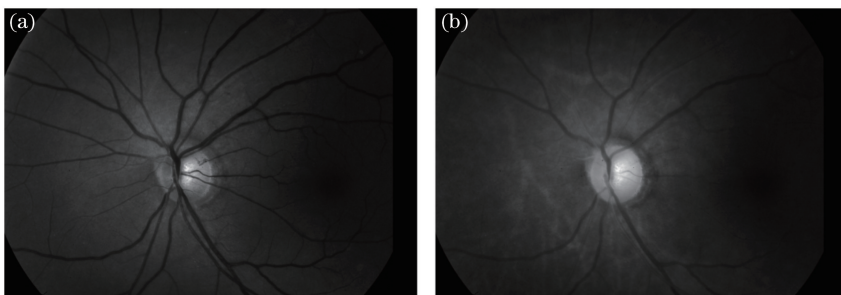


图 3 双波长眼底图像。(a) 570 nm 眼底图像;(b) 600 nm 眼底图像

Fig. 3 Dual-wavelength fundus images. (a) 570 nm fundus image; (b) 600 nm fundus image

下面简要介绍该技术的研究进程。

1963年,Hickham等<sup>[11]</sup>报道了第一个视网膜血氧仪实验。他们使用一台改进过眼底相机同时采集两个不同波长的眼底图像。利用干涉滤波片和宽带滤波器产生准单色光,两对波长分别为 510 nm/640 nm 和 640 nm/800 nm。1976年,Cohen等<sup>[17]</sup>报道了另一种双波长视网膜血氧仪,同样使用了改进的眼底相机。他们使用 470 nm 和 515 nm 眼底图像对兔子和人眼的视网膜血管进行测量,使用显微光密度计从曝光的胶

片上测量血管透射率。同时,他们建立了一个获取眼底反射光的模型,用于验证其实验结果。

由于使用双波长方法测量血氧饱和度时,其精度会受到光的散射效应的影响,加入额外的波长可以对其补偿。因此,Delori<sup>[18]</sup>于1988年开发了第一个基于眼底相机的三波长视网膜血氧仪,分别从558,569,586 nm过滤光的狭缝对目标血管进行扫描,通过补偿散射效应得到了改进的血氧值。1999年,Beach等<sup>[20]</sup>以商用眼底相机为平台,采用自制的分光装置,把两个波长的眼底图像同时成像在CCD的不同位置。同年,Schweitzer等<sup>[21]</sup>利用眼底相机测定眼底一条直线的反射光谱,并建立一个复杂的模型来分析血氧饱和度。2006年,Hardarson等<sup>[24]</sup>采用商用的分光装置,使4个波长的眼底图像同时成像在同一个CCD的不同位置;2012年,他们进行了进一步改进,利用定制分光装置分开两个波长的图像,然后分别成像在两个CCD上<sup>[27]</sup>。2008年,Hammer等<sup>[25]</sup>采用特制的双波长滤光片,利用彩色相机不同通道获取眼底双波长图像。由于特定波长的光是由放置在照明光路中的特制滤光片获得,因此到达受试者视网膜的光能减少,这会减少血管的光感应量,继而影响后续血氧值的测量。值得一提的是,Hammer等在其血氧系统中考虑了眼底色素和血管直径对血氧计算的影响,用线性补偿项将两者计入血氧计算公式中。2010年,Nakamura等<sup>[39]</sup>利用分光镜和特制的滤光片将两个波长的眼底图像成像在两个CCD上。

近年来,一些非常规的超光谱成像技术也被应用于眼底血氧检测的研究。超光谱成像技术因其可以提供更丰富的视网膜信息而受到研究人员的重视。2004年,Khoobehi等<sup>[22]</sup>利用超光谱成像技术研究视网膜血氧,该技术以眼底相机为平台,使用计算机生成的二维全息光栅,产生一系列一阶和二阶衍射图像,但计算这些衍射图像很费力,而且可能依赖于迭代过程的初始条件的选择;同时,由于其成像时间长,需要眼睛固定不动,目前还只能用于动物实验。2007年,Khoobehi等<sup>[23]</sup>进一步改进实验方案,将超光谱降为多光谱,利用多光谱眼底成像技术和多波长配准技术,得到猕猴视网膜饱和度的近似值。实验结果表明,多光谱成像技术可以在允许的时间尺度下应用于人眼视网膜血氧研究。

目前,国外仅美国的Oxymap公司和德国的Imedos公司已研制出应用于科学研究的基于眼底相机的视网膜血氧仪。国内眼底相机技术研究及产业化起步较晚,商业化的眼底相机也仅用于常规眼底视网膜成像检查及基本结构分析。目前对于视网膜血氧测量等功能性分析的报道主要有中国科学院光电技术研究所、成都中医药大学、中山大学眼科实验室、首都医科大学北京同仁医院、天津医科大学等几家单位。中国科学院光电技术研究所致力于研制出可应用于临床的具有自主知识产权的基于眼底相机的多波长结构功能偶联视网膜血氧仪<sup>[16]</sup>,而后面几家单位主要是利用Oxymap公司的血氧仪进行临床实验研究和分析<sup>[40-46]</sup>。

### 3.2 基于CSLO的多波长视网膜血氧测量技术

CSLO是一种广泛使用的眼底检查技术,与眼底相机相比,它有更好的照明均匀性,可以提供实时高分辨率的视网膜图像。

2000年,Smith等<sup>[31]</sup>首次使用双波长CSLO测量猪眼视网膜血管血氧饱和度,并成功地检测到血氧饱和度随着血液的流失在逐渐减小<sup>[29]</sup>。随后,双波长CSLO也成功运用于人眼视网膜血管的血氧饱和度测量,并成功检测出血氧饱和度的动静脉差异。2012年,Rasta等<sup>[34]</sup>为了评估人眼视网膜血管灌注情况,使用双波长CSLO进行眼底光谱成像。该技术可以区分视网膜的动脉和静脉血氧水平,并且有利于灌注视网膜病变的诊断。

由于人眼像差的存在,CSLO的分辨率只能达到 $10\sim 40\ \mu\text{m}$ 。而自适应光学能够校正眼底像差,使系统分辨率接近衍射极限。因此,将自适应光学和CSLO技术相结合,可以实现在体视网膜视细胞尺度的高分辨率实时成像,即AOSLO技术。AOSLO细胞尺度的分辨率使得测量视网膜微血管的血氧饱和度成为可能。作为国内最先掌握自适应光学所有核心技术的单位,中国科学院光电技术研究所较早开展了自适应光学在人眼视网膜成像方向的研究,并取得了多项成果<sup>[47-50]</sup>。2012年,李昊<sup>[51]</sup>首次实现了基于AOSLO的活体视网膜直径 $50\ \mu\text{m}$ 以下血管的血氧饱和度测量。

### 3.3 基于OCT的视网膜血氧测量技术

OCT是低相干干涉技术、共焦显微术、外差探测技术和数字图像处理技术等多种技术结合的高分辨率无损医学成像技术。与眼底相机和CSLO相比,其纵向分辨率不受人眼视差的影响,能够实时活体成像,测量精度高,重复性好。OCT可以提供丰富的眼底三维结构成像,比如不同的视网膜层、脉络膜、视神经乳头。

除了高速和高分辨率的优势以外,相关血流动力学参数的功能成像的出现加速了 OCT 技术在眼科领域中的发展与应用,其中最重要的进步要数视网膜血流流速测量和视网膜微血管造影术。视网膜血液循环中另一个重要的血流动力学参数就是血氧饱和度。结合血流流速测量,视网膜内氧气的新陈代谢可以通过单位时间内氧气消耗的体积来量化。基于 OCT 的视网膜血氧饱和度测量技术的研究最早可追溯至 2007 年, Kagemann 等<sup>[35]</sup>的研究初步证实了 OCT 测量视网膜血氧饱和度的可能性。此后,2010 年, Liu 等<sup>[36]</sup>利用傅里叶域 OCT 测量眼底血管的血氧饱和度,并探测出血氧饱和度动静脉差异。2013 年, Liu 等<sup>[37]</sup>利用双波长光热光谱分析 OCT 技术实现眼底微血管的血氧饱和度测量。2015 年, Chen 等<sup>[52]</sup>使用可见光 OCT 完成老鼠视网膜和脉络膜血氧饱和度的测量。同年, Chen 等<sup>[52]</sup>基于视网膜 4 层模型使用蒙特卡罗仿真对 OCT 视网膜血氧计的精度进行了研究。仿真结果表明,与 800 nm 附近的近红外波段相比,使用 560 nm 附近的可见光波段的 OCT 血氧计测得的血氧值精度更高。

上面分别介绍了基于三种眼底成像设备的血氧测量技术,其中基于眼底相机的多波长视网膜血氧测量技术起步最早,且研究最为充分;基于 CSLO 的多波长视网膜血氧测量技术次之,基于 OCT 的多波长视网膜血氧测量技术的研究最少。自 21 世纪初, Hardarson 等成功研制出非侵入式自动视网膜血氧仪 (Oxymap) 后,他们的工作更偏向于利用 Oxymap 血氧仪对健康眼和多种眼底疾病进行诊断和研究,本文第 4 部分会对其进行介绍。表 4 给出了上述三种代表技术的优缺点。

表 4 不同视网膜血氧饱和度测量技术的优缺点比较

Table 4 Comparison of advantages and disadvantages of different retinal SO<sub>2</sub> measurement technologies

Technology	Advantag	Disadvantag
Retinal SO <sub>2</sub> measurement technology based on fundus camera	1) Acquire multiple wavelength of fundus images simultaneously, and avoid effect of eye movements for SO <sub>2</sub> measurement 2) Wide field of retinal image	1) Low system resolution 2) Need to improve fundus camera or use special filters, CCD, etc.
Retinal SO <sub>2</sub> measurement technology based on AOSLO	1) Locally observe retinal cells and capillaries 2) High resolution images	1) A smaller field for retinal images, and need image mosaic for whole retinal observation 2) Acquire multiple wavelength images non-simultaneously, cannot avoid effect of eye movements for SO <sub>2</sub>
Retinal SO <sub>2</sub> measurement technology based on OCT	1) Provide three-dimensional structure and function of imaging at microscopic scales 2) Allow to extract spectral information from the selected local area	1) Unclear for how to extract OCT signal for the analysis of light absorption characteristics of retinal blood vessels 2) Unclear for wavelength selection

## 4 视网膜血氧测量应用研究进展

至今,国外很多研究机构已利用 Oxymap 血氧仪和 Imedos 血氧仪开展了一系列临床应用研究,主要是对健康人眼和患眼(如视网膜血管阻塞、糖尿病性视网膜病、青光眼、色素性视网膜炎等)进行血氧测量和分析。这些开创性的研究有助于增强医生对视网膜疾病的理解,提前发现眼底的异常情况并做出诊断结果和治疗方案。

在视网膜血管阻塞方面,研究人员分别针对视网膜动脉阻塞、视网膜静脉阻塞进行一系列实验研究。比如,对视网膜中央动静脉阻塞以及分支动静脉阻塞进行研究,发现患眼的血管血氧饱和度均会下降,但经过治疗后血管血氧值有正常化的趋势<sup>[6]</sup>。Hardarson 等<sup>[53]</sup>对视网膜分支静脉阻塞进行了研究,认为这类患者的静脉血氧饱和度有很大的个体差异,缺氧在一些患眼中存在,但是在另一些患眼中不存在,这可能反映了疾病的严重程度、阻塞程度的不同。

在糖尿病视网膜病方面,视网膜血管血氧饱和度值依赖于患病严重程度<sup>[1]</sup>。患病越严重,血管血氧饱和

度会越高。Guduru 等<sup>[54]</sup>使用静脉注射荧光素血管造影对该类患眼进行研究,确定糖尿病视网膜病患者的视网膜血氧饱和度和视网膜缺血程度之间的相关性。

在青光眼方面,Hardarson 等<sup>[3]</sup>对青光眼和正常眼进行光闪烁刺激,从而促进氧气消耗,发现两者的静脉血氧饱和度均会提高,但青光眼低于正常人眼的血氧值,这一结果表明在青光眼中氧气的供应和消耗会减少。Cheng 等<sup>[55]</sup>对三种青光眼(原发性闭角型青光眼、原发性开角型青光眼、正常眼压性青光眼)和健康眼进行对比研究,发现相对于健康眼,在原发性闭角型青光眼中动脉血氧饱和度和动静脉差会增加。而在原发性开角型青光眼和正常眼压性青光眼中没有观察到这一现象。另外,上述三种青光眼患者的静脉直径和原发性闭角型青光眼的动脉直径均会增加。

在色素性视网膜炎方面,视网膜血管血氧饱和度的变化特征表明,视网膜氧代谢紊乱的病理机制与患者的年龄相关。并且,动脉血氧饱和度和动静脉差与疾病持续时间成负相关,与视网膜电流图 b-波幅度成正比<sup>[56]</sup>。Eysteinnsson 等<sup>[57]</sup>的研究结果表明,相对于健康人眼,色素性视网膜炎患者中的静脉血氧饱和度更高,血管管径更小。减少视网膜色素变性患者的视网膜循环中的氧气输送,可以防止继发性的组织萎缩。随后,Ueda-Consolvo 等<sup>[58]</sup>通过实验研究发现,随着血氧饱和度的增加以及血管管径的减小,色素性视网膜炎会变得更为严重。

尽管上述应用研究工作才刚起步,但给学者提供了更多的研究方向。从 Oxymap 血氧仪的官方网站上可以查阅到更为全面的应用信息,这里不再赘述。

## 5 当前视网膜血氧测量存在的问题

尽管研究人员在开发和改进视网膜血氧仪上做了大量的努力,但是当前的视网膜血氧测量技术依旧存在很大的局限。这主要是因为视网膜血氧仪的测量精度受到很多因素的制约,如人眼运动、成像光路的复杂性、血管直径、视网膜色素沉积、血氧标定、图像处理等,几种主要因素介绍如下。

### 5.1 血管直径和视网膜色素沉积

血管直径和色素沉积的变化被认为是影响血氧计算精度的重要因素<sup>[20]</sup>。相比于小血管,在大血管中会探测到更多数量的后向散射光子。因此光密度和血氧饱和度的计算会受到严重的影响。而且,血氧饱和度的变化也会引起血管直径的变化,会进一步改变后向散射光子的数量,最终影响血氧饱和度的测量。因为眼底黑色素具有依赖于波长的光吸收和散射的特性,所以,在不同波长的照明光下,来自于视网膜背景的后向散射光子受到的影响也不同,这会导致光密度和血氧饱和度的测量出现误差。为了提高视网膜血氧饱和度的测量精度,研究人员致力于开发相应的算法以补偿误差<sup>[25]</sup>。在开发有效的补偿算法之前,了解血管直径和黑色素浓度如何影响血氧饱和度的测量就显得尤为重要。因此,可以借助蒙特卡罗仿真软件,以追踪视网膜光子、记录光学反射和能量沉积来测量血氧饱和度<sup>[37]</sup>。

### 5.2 血氧标定

由于人眼的特殊性,人们不能直接在人眼测量血氧,所以视网膜血氧仪的标定具有很大的挑战性。根据文献调研,至今已使用的标定方法可以分为三种:

1) 缺氧。Hickham 等<sup>[11]</sup>报道的人眼缺氧实验是标定视网膜血氧仪的一种方式。方法为:当氧气供给减少时,将视网膜动脉血氧值和已知的系统动脉血氧饱和度(由脉搏血氧仪或动脉样本的血气分析仪得到)进行比对。随后其他课题组也采用了类似的方法对血氧仪进行标定<sup>[17,19-20]</sup>。

2) 经验值标定。1999年,Schweitzer 等<sup>[21]</sup>设计了一个经验的散射模型,该模型允许在较宽波长范围内测量血管的透射率。利用衍射光栅测量一根视网膜血管的多光谱曲线(测量范围为 510~586 nm,步长为 2 nm),并建立一个复杂的模型用于计算血氧的绝对值。从调研的文献来看,有相当一部分研究者采用文献<sup>[21]</sup>中动静脉平均血氧值来完成自身血氧仪的标定。比如,2008年,Hammer 等<sup>[25]</sup>采用文献<sup>[21]</sup>的结果作为参考值,以完成血氧标定,得到动脉和静脉的平均血氧值分别是 98%和 65%。此外,采用同一标定方法的还有文献<sup>[8]</sup>和文献<sup>[27]</sup>。

3) 基于假眼模型的标定方法。为了更为精确地测量人眼视网膜血管血氧值,国外研究人员建立了假眼模型并对其进行测试,以期完成视网膜血氧仪的标定。1999年,Drewes<sup>[59]</sup>提出一种简化的人眼模型,并用

于4波长视网膜血氧仪的标定。该假眼模型于2008年被Ramella-Roman等<sup>[60]</sup>引用并加以改进,以实现基于眼底检眼镜的多孔径视网膜血氧仪的标定。2000年,Smith等<sup>[31]</sup>提出视网膜血氧仪的绝对标定法,其实质也是建立人眼模型。他们给出了相应的体外标定实验和初步的人眼数据。构建的人眼模型模拟了血流通过视网膜血管的情形。这个模型在一定程度上帮助人们研究和测试血氧仪,但是该模型的主要不足之处是没有模拟血管壁的散射和反射特性,也没有模拟眼底的光谱反射。

需要注意的是,上述提到的人眼模型过于简单,没有将视网膜色素上皮层和脉络膜的影响考虑进来,研究人员已着手将模型进行进一步的完善。2008年,Nabili等<sup>[61]</sup>设计并实现了另一种人眼模型,该模型包含4层:视网膜血管、脉络膜、视网膜色素上皮层和巩膜。2009年,视网膜4层模型进一步得到应用,Lemaitre等<sup>[62]</sup>用自研的视网膜血氧仪测量假眼模型的反射,并与蒙特卡罗仿真的结果进行比较,以完成标定。2016年,Rodriguez等<sup>[63]</sup>基于该视网膜模型,利用蒙特卡罗仿真对双波长视网膜血氧测量算法进行误差分析。

上述标定方法都有其局限性。如果用缺氧来标定系统,则必须考虑溶解氧的影响。呼吸100%的氧气,可能使得溶解氧增加超过600%;因此,到达组织的氧气量可能会增加。此外,血氧饱和度的改变可能导致血管直径的变化。在上述情况下,计算氧使用率和动静脉的血氧饱和度时需要谨慎。Schweitzer等<sup>[21]</sup>的方法可能是最为精确的,因为他利用光谱仪同时对76个不同的波长进行测量。然而,其主要的缺点是,该技术局限于对一条或者两条血管的一个横截面进行测量。相比之下,临床诊断中更需要一个完整的、二维视网膜血管的血氧信息。如果使用假眼模型来标定系统,则需要建立一个稳健的血氧计算模型,需要将视网膜色素上皮细胞和脉络膜中黑色素的存在以及血红细胞的散射等因素考虑在内。因其过于复杂,研究人员在建立标定模型时均对假眼模型进行了简化。总之,标定方法不同,血氧计算的结果会有很大差异,这也是表1中各课题组报道的血氧饱和度平均值有很大差异的原因之一。因此,如何设计好的标定方法也是需要研究的重点。

### 5.3 图像处理算法对视网膜血氧计算精度的影响

实质上,视网膜血管血氧饱和度是通过一系列图像处理的方式解算出来的。视网膜图像的处理分析及血氧饱和度测量流程主要包括图像去噪、血管分割、图像配准、血氧饱和度计算。图像处理中的每一个环节均会对血氧计算的准确性造成不容忽视的影响。比如,在获取多波长视网膜图像的过程中,不可避免地会受到成像系统噪声的影响,如暗电流噪声、读出噪声、散粒噪声、非均匀性噪声。研究者需要对这些噪声进行估计并去除。因此研究合适的去噪算法是后续图像处理(如血管分割和图像配准)和血氧计算准确与否的先决条件<sup>[64]</sup>。同理,血管分割、图像配准也会影响血氧饱和度测量的精度,这些环节均值得去研究<sup>[65-66]</sup>。

## 6 结束语

视网膜血氧测量技术能够快速地同时测量视网膜动脉和静脉的血氧饱和度,测量结果可以为医学诊断提供可靠而准确的视网膜氧化代谢信息,反映全身微循环状态。随着研究的深入,人们开始从临床测量的角度理解氧气在不同视网膜疾病中的作用,并对视网膜结构和功能信息及眼底各种疾病之间的密切关系有了更深的了解和认识,但仍然有很多相关问题值得进一步探索。本文提出了研究中存在的主要问题,这些问题可能是有意义的研究方向。通过改善软硬件装置来扩大视网膜血氧仪的应用范围,不仅仅局限于人眼测量,而是使其在生物学、基础医学、临床医学、动物学、兽医学等多个领域得到更为广泛的应用。可以相信,随着视网膜成像技术和计算机图形处理技术的不断发展,未来会有精确的测量视网膜血管血氧饱和度的技术出现,并造福人类。

## 参 考 文 献

- [1] Hardarson S H, Stefansson E. Retinal oxygen saturation is altered in diabetic retinopathy [J]. *British Journal of Ophthalmology*, 2012, 96(4): 560-563.
- [2] Hammer M, Heller T, Jentsch J, *et al.* Retinal vessel oxygen saturation under flicker light stimulation in patients with nonproliferative diabetic retinopathy [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012, 53(7): 4063-4068.
- [3] Hardarson S H, Gottfredsdottir M S, Halldorsson G H, *et al.* Glaucoma filtration surgery and retinal oxygen



- saturation[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2009, 50(11): 5247-5250.
- [4] Vandewalle E, Pinto L A, Olafsdottir O B, *et al.* Phenylephrine 5% added to tropicamide 0.5% eye drops does not influence retinal oxygen saturation values or retinal vessel diameter in glaucoma patients[J]. *Acta Ophthalmologica*, 2013, 91(8): 733-737.
- [5] Olafsdottir O B, Hardarson S H, Gottfredsdottir M S, *et al.* Retinal oximetry in primary open-angle glaucoma[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2011, 52(9): 6409-6413.
- [6] Hardarson S H, Stefansson E. Oxygen saturation in central retinal vein occlusion [J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2010, 150(6): 871-875.
- [7] Hardarson S H, Elfarsson A, Agnarsson A B, *et al.* Retinal oximetry in central retinal artery occlusion[J]. *Acta Ophthalmologica*, 2013, 91(2): 189-190.
- [8] Hardarson S H. Retinal oximetry[D]. Reykjavik: University of Iceland, 2013: 1-7.
- [9] Tsacopoulos M, Lehmenkuhler A. A double-barrelled Pt-microelectrode for simultaneous measurement of PO<sub>2</sub> and bioelectrical activity in excitable tissues[J]. *Experientia*, 1977, 33(10): 1337-1338.
- [10] Wilson D F, Vanderkooi J M, Green T J, *et al.* A versatile and sensitive method for measuring oxygen[J]. *Advances in Experimental Medicine & Biology*, 1987, 215: 71-77.
- [11] Hickham J B, Frayser R, Ross J C. A study of retinal venous blood oxygen saturation in human subjects by photographic means[J]. *Circulation*, 1963, 27(3): 375-385.
- [12] Wang Ling. Optical coherence tomography for retinal imaging[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2008: 106.  
王 玲. 光学相干层析视网膜成像系统研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2008: 106.
- [13] Hardarson S H, Harris A, Karlsson R A, *et al.* Automatic retinal oximetry[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2006, 47(11): 5011-5016.
- [14] Harris A, Dinn R B, Kagemann L, *et al.* A review of methods for human retinal oximetry[J]. *Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging*, 2003, 34(2): 152-164.
- [15] 史国华, 李 昊, 卢 婧, 等. 一种测量眼底视网膜血氧饱和度的装置及方法: 中国, CN201010617782. 5[P]. 2011-04-27.
- [16] 戴 云, 先永利, 杜 睿, 等. 基于眼底相机的双波长视网膜血管血氧测量系统: 中国, CN201510496619. 0[P]. 2015-08-14.
- [17] Cohen A J, Laing R A. Multiple scattering analysis of retinal blood oximetry[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1976, 23(5): 391-400.
- [18] Delori F C. Noninvasive technique for oximetry of blood in retinal vessels[J]. *Applied Optics*, 1988, 27(6): 1113-1125.
- [19] Tiedeman J S, Kirk S E, Srinivas S, *et al.* Retinal oxygen consumption during hyperglycemia in patients with diabetes without retinopathy[J]. *Ophthalmology*, 1998, 105(5): 31-36.
- [20] Beach J M, Schwenzer K J, Srinivas S, *et al.* Oximetry of retinal vessels by dual-wavelength imaging: calibration and influence of pigmentation[J]. *Journal of Applied Physiology*, 1999, 86(2): 748-758.
- [21] Schweitzer D, Hammer M, Kraft J, *et al.* In vivo measurement of the oxygen saturation of retinal vessels in healthy volunteers[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1999, 46(12): 1454-1465.
- [22] Khoobehi B, Beach J M, Kawano H. Hyperspectral imaging for measurement of oxygen saturation in the optic nerve head[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2004, 45(5): 1464-1472.
- [23] Khoobehi B, Ning J, Puissegur E, *et al.* Retinal oxygen saturation evaluation by multi-spectral fundus imaging[C]. *SPIE*, 2007, 6511: 65110B.
- [24] Hardarson S H, Harris A, Karlsson R A, *et al.* Automatic retinal oximetry[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2006, 47(11): 5011-5016.
- [25] Hammer M, Vilser W, Riemer T, *et al.* Retinal vessel oximetry-calibration, compensation for vessel diameter and fundus pigmentation, and reproducibility[J]. *Journal of Biomed Optics*, 2008, 13(5): 054015.
- [26] Kim S K, Kim D M, Suh M H, *et al.* Retinal oximetry based on nonsimultaneous image acquisition using a conventional fundus camera[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2011, 30(8): 1577-1580.
- [27] Geirsdottir A, Palsson O, Hardarson S, *et al.* Retinal vessel oxygen saturation in healthy individuals[J]. *Investigative*

- Ophthalmology & Visual Science, 2012, 53(9): 5433-5442.
- [28] Xian Yongli, Dai Yun, Gao Chunming, *et al.* Dual-wavelength retinal oximeter[J]. Opto-Electronic Engineering, 2016, 43(6): 68-74.  
先永利, 戴云, 高椿明, 等. 双波长视网膜血氧测量系统[J]. 光电工程, 2016, 43(6): 68-74.
- [29] Smith M H, Denninghoff K R, Hillman L W, *et al.* Oxygen saturation measurements of blood in retinal vessels during blood loss[J]. Journal of Biomedical Optics, 1998, 3(3): 296-303.
- [30] Lompad A. A confocal scanning laser ophthalmoscope for retinal vessel oximetry[D]. Huntsville: University of Alabama, 1999: 56-60.
- [31] Smith M H, Denninghoff K R, Lompad A, *et al.* Retinal vessel oximetry: toward absolute calibration[C]. SPIE, 2000, 3908: 217-226.
- [32] Manivannan A, Sharp P F, Rasta S H. Spectroscopic imaging of the retinal vessels using a new dual-wavelength[C]. SPIE, 2009, 7368: 736805.
- [33] Li H, Lu J, Shi G H, *et al.* Measurement of oxygen saturation in small retinal vessels with adaptive optics confocal scanning laser ophthalmoscope[J]. Journal of Biomedical Optics, 2011, 16(11): 110504.
- [34] Rasta S H, Manivannan A, Sharp P F. Spectral imaging technique for retinal perfusion detection using confocal scanning laser ophthalmoscopy[J]. Journal of Biomedical Optics, 2012, 17(11): 116005.
- [35] Kagemann L, Wollstein G, Wojtkowski M, *et al.* Spectral oximetry assessed with high-speed ultra-high-resolution optical coherence tomography[J]. Journal of Biomedical Optics, 2007, 12(4): 041212.
- [36] Liu X, Kang J U. Depth-resolved blood oxygen saturation assessment using spectroscopic common-path Fourier domain optical coherence tomography[J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2010, 57(10): 2572-2575.
- [37] Liu W Z, Jiao S L, Zhang H F. Accuracy of retinal oximetry: a Monte Carlo investigation[J]. Journal of Biomedical Optics, 2013, 18(6): 066003.
- [38] Chen S Y, Yi J, Zhang H F. Measuring oxygen saturation in retinal and choroidal circulations in rats using visible light optical coherence tomography angiography[J]. Biomedical Optics Express, 2015, 6(8): 2840-2853.
- [39] Nakamura D, Matsuoka N, Tatsuguchi K, *et al.* Oxygen saturation imaging of human retinal vessels and measurement in eye disease patient for clinical application[C]. SPIE, 2010, 7550(1): 75501x.
- [40] Chen Jie, Jian Wenyan, Duan Junguo. Research and application of retinal oxygen saturation measurement technology[J]. Med J West China, 2013, 25(11): 1740-1744.  
陈洁, 蹇文渊, 段俊国. 视网膜血氧饱和度测定技术研究及应用进展[J]. 西部医学, 2013, 25(11): 1740-1744.
- [41] Ji Lu. The research of correlation between diabetic retinal vascular caliber with TCM symptoms[D]. Chengdu: ChengDu University of TCM, 2015.  
冀璐. 2型糖尿病视网膜血管管径与中医证候相关性研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [42] Du Shaolin, Wang Jiya, Ju Lanli, *et al.* Relationship between visual field measurements and retinal oxygen saturation in suspected glaucoma patients[J]. Journal of Clinical Ophthalmology, 2015, 23(3): 210-212.  
杜绍林, 王继亚, 鞠兰丽, 等. 可疑青光眼患者视野指数与眼底血管变化的关系[J]. 临床眼科杂志, 2015, 23(3): 210-212.
- [43] Lin L L, Dong Y M, Zong Y, *et al.* Study of retinal vessel oxygen saturation in ischemic and non-ischemic branch retinal vein occlusion[J]. International Journal of Ophthalmology, 2016, 9(1): 99-107.
- [44] Li Jing, Ma Jianming, Wang Ningli. Application of retinal oximeter in ophthalmology[J]. Chin J Ophthalmol, 2015, 51(11): 864-868.  
李静, 马建明, 王宁利. 视网膜血氧测定仪在眼科的应用进展[J]. 中华眼科杂志, 2015, 51(11): 864-868.
- [45] Yang Jingyan, You Bing, Wang Qian, *et al.* Retinal vessel oxygen saturation in Chinese healthy individuals[J]. Ophthalmol CHN, 2016, 25(5): 339-342.  
杨婧妍, 由冰, 王倩, 等. 正常人群视网膜血氧饱和度的测量[J]. 眼科, 2016, 25(5): 339-342.
- [46] Yue Yi, Zhang Xiaomin, Wang Meiyang, *et al.* The oxygen saturation and retinal blood vessel diameter in patients with convalescence Vogt-Koyanagi-Harada syndrome[J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2015, 31(6): 545-548.  
乐毅, 张晓敏, 王梅艳, 等. Vogt-Koyanagi-Harada 综合征恢复期患者视网膜血管血氧饱和度与血管直径测量[J]. 中华眼科杂志, 2015, 31(6): 545-548.

- [47] Ling Ning, Zhang Yudong, Rao Xuejun, *et al.* A small adaptive optical imaging system for cells of living human retina [J]. *Acta Optica Sinica*, 2004, 24(9): 1153-1158.  
凌 宁, 张雨东, 饶学军, 等. 用于活体人眼视网膜观察的自适应光学成像系统 [J]. *光学学报*, 2004, 24(9): 1153-1158.
- [48] Xiao Fei, Dai Yun, Zhao Junlei, *et al.* High-resolution retinal imaging system with dual deformable mirrors [J]. *Acta Optica Sinica*, 2015, 35(5): 0501004.  
肖 飞, 戴 云, 赵军磊, 等. 双变形镜人眼视网膜高分辨率显微成像系统 [J]. *光学学报*, 2015, 35(5): 0501004.
- [49] Kang Jian, Dai Yun, Liang Bo, *et al.* Binocular higher-order aberration correction and vision analysis system [J]. *Acta Optica Sinica*, 2015, 35(10): 1033001.  
康 健, 戴 云, 梁 波, 等. 双眼高阶像差校正与视觉分析系统 [J]. *光学学报*, 2015, 35(10): 1033001.
- [50] Yang Yanrong, Dai Yun. Evaluation of the effect on eye aberration on retinal imaging quality based on the root mean square error and correlation coefficient [J]. *Acta Optica Sinica*, 2017, 37(3): 0333001.  
杨彦荣, 戴 云. 基于均方根误差和相关系数评价人眼像差对视网膜像质的影响 [J]. *光学学报*, 2017, 37(3): 0333001.
- [51] Chen S, Yi J, Liu W Z, *et al.* Monte Carlo investigation of optical coherence tomography retinal oximetry [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2015, 62(9): 2308-2315.
- [52] Li Hao. Image processing and measurement of oxygen saturation with adaptive optics confocal scanning laser ophthalmoscope [D]. Beijing: University of Chinese Academy of Sciences, 2012.  
李 昊. AOSLO 的视网膜图像处理及在体血氧饱和度测量技术研究 [D]. 北京: 中国科学院大学, 2012.
- [53] Hardarson S H, Stefansson E. Oxygen saturation in branch retinal vein occlusion [J]. *Acta Ophthalmologica*, 2012, 90(5): 466-470.
- [54] Guduru A, Martz T G, Waters A, *et al.* Oxygen saturation of retinal vessels in all stages of diabetic retinopathy and correlation to ultra-wide field fluorescein angiography [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2016, 57(13): 5278-5284.
- [55] Cheng C S, Lee Y F, Ong C. Inter-eye comparison of retinal oximetry and vessel caliber between eyes with asymmetrical glaucoma severity in different glaucoma subtypes [J]. *Clinical Ophthalmology*, 2016, 19(10): 1315-1321.
- [56] Zong Y, Lin L, Yi C, *et al.* Retinal vessel oxygen saturation and vessel diameter in retinitis pigmentosa at various ages [J]. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2016, 254(2): 243-252.
- [57] Eysteinnsson T, Hardarson S H, Bragason D, *et al.* Retinal vessel oxygen saturation and vessel diameter in retinitis pigmentosa [J]. *Acta Ophthalmologica*, 2014, 92(5): 449-453.
- [58] Ueda-Consolvo T, Fuchizawa C, Otsuka M, *et al.* Analysis of retinal vessels in eyes with retinitis pigmentosa by retinal oximeter [J]. *Acta Ophthalmologica*, 2015, 93(6): e446-e450.
- [59] Drewes J J. Four-wavelength retinal vessel oximetry [D]. Huntsville: University of Alabama, 1999: 58-88.
- [60] Ramella-Roman J C, Mathews S A, Kandimalla H, *et al.* Measurement of oxygen saturation in the retina with a spectroscopic sensitive multiaperture camera [J]. *Optics Express*, 2008, 16(9): 6170-6182.
- [61] Nabili A, Bardakci D, Helling K, *et al.* Calibration of an eye oximeter with a dynamic eye phantom [C]. *SPIE*, 2008, 6870: 68700N.
- [62] Lemailet P, Ramella-Roman J C. Dynamic eye phantom for retinal oximetry measurements [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2009, 14(6): 064008.
- [63] Rodriguez D A, Pfefer T J, Wang Q, *et al.* A Monte Carlo analysis of error associated with two-wavelength algorithms for retinal oximetry [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2016, 57(14): 6474-6481.
- [64] Thamm E, Schweitzer D, Hammer M. A data reduction scheme for improving the accuracy of oxygen saturation calculations from spectrometric in vivo measurements [J]. *Physics in Medicine & Biology*, 1998, 43(6): 1401-1411.
- [65] Halldorsson G H, Benediktson J A, Zoega G M, *et al.* Automatic registration of spectrophotometric retinal images [J]. *Signal Processing Symposium*, 2004, 28(5): 5-8.
- [66] Xian Yongli, Dai Yun, Gao Chunming, *et al.* Dual-wavelength retinal image registration based on vessel segmentation and optic disc detection [C]. *SPIE*, 2016, 9684: 968417.