

# 糖尿病患者视网膜血氧饱和度及血管直径变化的无创测量

邹达<sup>1</sup>, 王珂欣<sup>2</sup>, 刘刚军<sup>3,4</sup>, 任秋实<sup>1,3,4</sup>, 卢闫晔<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>北京大学工学院生物医学工程系, 北京 100871;

<sup>2</sup>北京大学第一医院眼科, 北京 100034;

<sup>3</sup>北京大学深圳研究生院生物医学工程研究所, 广东 深圳 518055;

<sup>4</sup>深圳湾实验室, 广东 深圳 518052

**摘要** 利用视网膜功能测量仪对眼底进行结构成像来直接观察体内丰富的循环系统, 并对视网膜的血氧饱和度及血管直径进行无创、定量的功能性成像测量。对糖尿病患者和健康人群进行视网膜功能成像并作定量比较分析, 结果表明, 在糖尿病患者中, 视网膜动脉血氧饱和度相比健康人群有显著性提高, 视网膜动静脉血氧饱和度差值有显著性增大, 视网膜黄斑中心凹无灌注区面积也有显著增大。此外, 在糖尿病患者和健康人群中, 视网膜动静脉的直径均存在差异, 且静脉直径总大于动脉直径。研究结果表明通过视网膜功能成像可以检测糖尿病患者的视网膜氧代谢和灌注率等参数的临床变化, 帮助医生更好地观察、评估糖尿病患者视网膜微血管的病理改变, 并在糖尿病患者眼科并发症的早期诊断和预后评估方面具有一定的应用潜力。

**关键词** 医用光学; 视网膜功能成像; 血氧饱和度; 血管直径; 眼底成像; 糖尿病

中图分类号 R318

文献标志码 A

doi: 10.3788/LOP57.051701

## Noninvasive Measurement of Retinal Oxygen Saturation and Vessel Diameter Changes in Diabetes Mellitus Patients

Zou Da<sup>1</sup>, Wang Kexin<sup>2</sup>, Liu Gangjun<sup>3,4</sup>, Ren Qiushi<sup>1,3,4</sup>, Lu Yanye<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Biomedical Engineering, College of Engineering, Peking University, Beijing 100871, China;

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China;

<sup>3</sup>Institute of Biomedical Engineering, Peking University Shenzhen Graduate School, Shenzhen, Guangdong 518055, China;

<sup>4</sup>Shenzhen Bay Laboratory, Shenzhen, Guangdong 518052, China

**Abstract** In this study, via the retinal functional imaging device, not only the structural information of the retina is imaged, but also the functional information such as the retinal oxygen saturation and vessel diameter is imaged and measured noninvasively and quantitatively. By comparing quantitatively the functional imaging results of diabetes patients and healthy controls, significantly elevated arterial oxygen saturation and arterial-venous oxygen saturation difference are found in diabetes patients. The area of the foveal avascular zone is also significantly increased in diabetes patients. The result also shows that there are significant differences between the average diameters of arteries and veins both in diabetes patients and healthy controls, and the arterial diameter is always larger than the venous diameter. The study demonstrates that by using the retinal functional imaging method, the clinical changes of retinal oxygen metabolism as well as the perfusion rate in diabetes patients can be detected, which helps doctors to better observe and evaluate the pathological changes of the retinal microvessels in diabetes patients. In addition, the retinal functional imaging technique has the application potential for the early diagnosis and prognostic evaluation of ophthalmic complications associated with diabetes.

收稿日期: 2019-06-26; 修回日期: 2019-08-21; 录用日期: 2019-08-28

基金项目: 国家自然科学基金(81421004)、国家重大科学仪器设备开发专项(2013YQ030651)

\* E-mail: yanye.lu@pku.edu.cn

**Key words** medical optics; retinal functional imaging; blood oxygen saturation; vessel diameter; fundus imaging; diabetes mellitus

**OCIS codes** 170.4460; 170.4470; 170.3890

## 1 引言

糖尿病是一种因遗传或免疫功能紊乱等因素导致胰腺产生不了足够的胰岛素,或人体无法有效利用其产生的胰岛素所引发的一系列临床综合征。作为一种全球性的严重慢性疾病,糖尿病给人类带来了巨大的社会负担和经济负担。在过去的30年中,糖尿病患者数量增加了4倍,影响的区域范围在逐步扩大<sup>[1-2]</sup>。根据2017年世界卫生组织发布的数据,全球共有4.22亿成人患有糖尿病<sup>[3-4]</sup>。在中国,成人中有10.9%患有糖尿病,即中国的成人糖尿病患者达到了1.19亿人,中国是世界上糖尿病患者数量最多的国家<sup>[5]</sup>。

糖尿病可以使视网膜微血管发生病变,随着其渐进发展,视网膜组织会因为缺氧而被破坏,对视力造成损伤,严重者会出现糖尿病视网膜变性,这是糖尿病最常见和严重的眼科并发症之一。若不进行及时治疗,该疾病可能造成视力丧失甚至失明。

若诊断及时并进行治疗,包括糖尿病视网膜变性在内的大部分视觉损伤疾病可以被预防或治愈。视网膜(眼底的主要部分)具有丰富的末梢微血管,是在无创条件下唯一可以直接观察人体内丰富微循环的窗口。传统的眼底彩照仅能显示眼底的结构信息,对于视网膜血管的含氧情况、直径及灌注率变化等功能性信息均无法检测。

本研究基于视网膜血氧饱和度和血管直径功能测量仪,利用对含氧血红蛋白与还原血红蛋白不敏感的570 nm波长窄带光以及对其敏感的600 nm波长的窄带光,对糖尿病患者与健康被试者进行视网膜功能成像测试,定量分析糖尿病患者视网膜动静脉血氧饱和度以及动静脉血管直径与健康人群的差异。该研究对于评估糖尿病患者的视网膜代谢和灌注率的动态变化,进一步理解糖尿病引起的视网膜病变的发病及演变机制均有重要意义。

## 2 对象与方法

### 2.1 被试人群

受试者共分为两组,分别为糖尿病患者组(NDR)和健康被试组(control)。将2017年10月至2018年5月在北京大学第一医院眼科会诊的糖

尿病患者共51例纳入糖尿病患者组,其中男性27例,女性24例,平均年龄为(61.8 ± 11.1)岁(平均值 ± 标准差)。纳入标准:1)年龄在18岁以上;2)患有I型或II型糖尿病。排除标准:1)患有已诊断的系统性疾病,如心脏病、肾病、高血压和呼吸系统疾病等,上述疾病可能会干扰视网膜血氧饱和度的测量结果;2)患有视网膜血管阻塞、老年黄斑变性、青光眼和视网膜色素变性等眼部疾病;3)眼压高于21 mmHg(1 mmHg = 133 Pa);4)屈光介质浑浊,难以观察眼底成像中的细节,无法评价眼底结果。

同期的45例健康受检者纳入健康被试组,其中男性23例,女性22例,平均年龄为(59.5 ± 9.2)岁,与糖尿病患者组的平均年龄相仿。健康被试组排除标准与糖尿病患者组的排除标准相同,所有健康受检者均无屈光介质浑浊等眼科疾病。本研究经北京大学第一医院医学研究伦理委员会审核并通过,并严格遵守世界医学协会赫尔辛基宣言的原则。

### 2.2 视网膜血氧饱和度和血管直径测量

采用Oxymap T1 (Oxymap ehf., 冰岛)视网膜血氧饱和度和血管直径功能测量仪进行实验。该仪器为欧洲CE认证产品,以商业Topcon TRC-DX50 (Topcon Corporation, 日本)眼底相机为平台,通过对波长敏感的二向色镜分光 and 导光以及窄带滤光片滤光,在两个相同但正交放置的CCD成像探测器上同时分别获得含氧血红蛋白和还原血红蛋白在特定的等吸收波段(570 nm)和非等吸收波段(600 nm)的图像。

波长的选择依据如图1所示,图中给出了含氧血红蛋白(HbO<sub>2</sub>)与还原血红蛋白(Hb)在不同波长下的消光系数。在570 nm波长光下,HbO<sub>2</sub>和Hb的消光系数近似相等,故该光是对血氧饱和度不敏感的光;在600 nm波长光下,HbO<sub>2</sub>和Hb的消光系数差异较大,故该光是对血氧饱和度敏感的光。

基于组织吸收光谱特性差异和分光光度计量技术计算视网膜的血氧饱和度,其与光密度值(OD, D<sub>0</sub>)直接相关,OD定义为D<sub>0</sub> = lg(I<sub>0</sub>/I)。D<sub>0</sub>表示出射光强I相对于入射光强I<sub>0</sub>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<sub>0</sub>为血管外像素段的灰度平均值<sup>[6]</sup>。

血氧饱和度(SatO<sub>2</sub>, S<sub>O<sub>2</sub></sub>)与不同波长下的血管

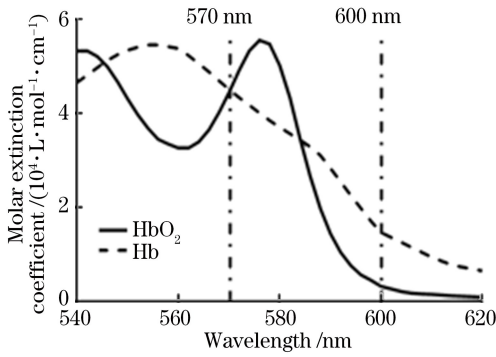


图1 HbO<sub>2</sub>与Hb在不同波长下的消光系数  
Fig. 1 Extinction coefficient of HbO<sub>2</sub> and Hb at different wavelengths

光密度比(ODR,  $R_{OD}$ )近似呈负相关线性关系,即

$$S_{O_2} = aR_{OD} + b = a \cdot \frac{D_{600}}{D_{570}} + b = a \cdot \lg\left(\frac{I_{0|600}}{I_{600}}\right) / \lg\left(\frac{I_{0|570}}{I_{570}}\right) + b, \quad (1)$$

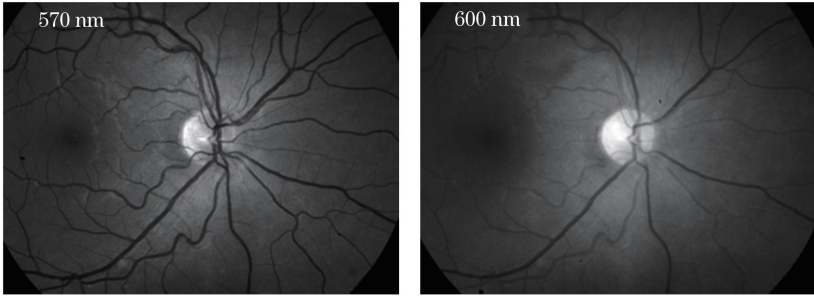


图2 570 nm和600 nm波长下的眼底图像

Fig. 2 Fundus images at wavelengths of 570 nm and 600 nm

对于视网膜血管直径的测量,算法会在分割出的血管段中找到每一个血管横截面的中点,生成经过该点且与血管走行方向垂直的向量,该向量与血管壁相交会得到两个交点。计算这两个交点之间的距离,即可得到血管段上每一个位置的血管直径。

### 2.3 图像的采集与分析

在对被试者进行眼底检查前,需要使用0.5%复方托吡卡胺滴眼液散瞳。进行眼底功能成像时,Oxymap T1功能测量仪的参数如下:分辨率为1600 pixel×1200 pixel,视场角为50°,大瞳孔模式,小光圈模式,闪光强度为50 W·s。被试者以舒适的方式坐在视网膜功能成像分析仪前,操作者以低强度可见监视光观察到被试者眼底清晰、完整、对焦上佳的画面后,进行拍照。通常采集黄斑在中心位置的眼底图像,由同一操作员进行拍照。

利用Oxymap Analyzer v 2.5.2软件对采集的

式中: $I_{0|570}$ 为570 nm波长下眼底的反射光; $I_{0|600}$ 为600 nm波长下眼底的反射光; $I_{570}$ 为570 nm波长下被血管吸收后的出射光; $I_{600}$ 为600 nm波长下被血管吸收后的出射光; $a$ 和 $b$ 分别为健康人动静脉平均血氧值和动静脉平均ODR值对应的线性拟合参数。根据Schweitzer等<sup>[7]</sup>的研究,视网膜动脉的平均血氧饱和度为92.2%,视网膜静脉的平均血氧饱和度为57.9%。首先得到健康人群视网膜动静脉的平均ODR值,再以Schweitzer等<sup>[7-10]</sup>提出的校准模型方法得到健康人群的视网膜动静脉平均血氧值(分别为92.2%和57.9%),将它们代入(1)式中求解得到 $a = -1.28, b = 1.24$ 。

570 nm和600 nm波长下的眼底图像如图2所示。对该双波长图像进行配准、血管分割、光密度比计算等分析后可以得到视网膜小动脉、小静脉、毛细血管的血氧饱和度分布等视网膜功能信息<sup>[11]</sup>。

眼底图像进行视网膜血氧饱和度和血管直径的分析。对每只眼选取亮度、对比度、对焦等综合最佳的一张图像进行分析。以视盘中心为圆心,作出1.5倍视盘直径和3倍视盘直径的两个同心圆,对两个同心圆之间的血管段进行分析。上述做法可以避开视盘内较密集的血管区域,保证应用血氧计算算法得到的血氧饱和度值准确可靠。

血管的分析纳入标准为:所选血管段直径 $>50 \mu\text{m}$ ;血管长度 $>70 \mu\text{m}$ ;当遇到血管分叉时,选择分叉前靠近视盘且血管分叉点不纳入测量的主干血管;而当遇到走行重合或平行且距离非常近的血管时,不纳入测量<sup>[12]</sup>。实验时,先检测视网膜动脉血管段,再检测静脉血管段。以上环形区域血管的选取方法如图3所示。

### 2.4 统计学分析方法

使用GraphPad PRISM 6统计学分析软件(Version 6.01; GraphPad Software, Inc., 美国)进



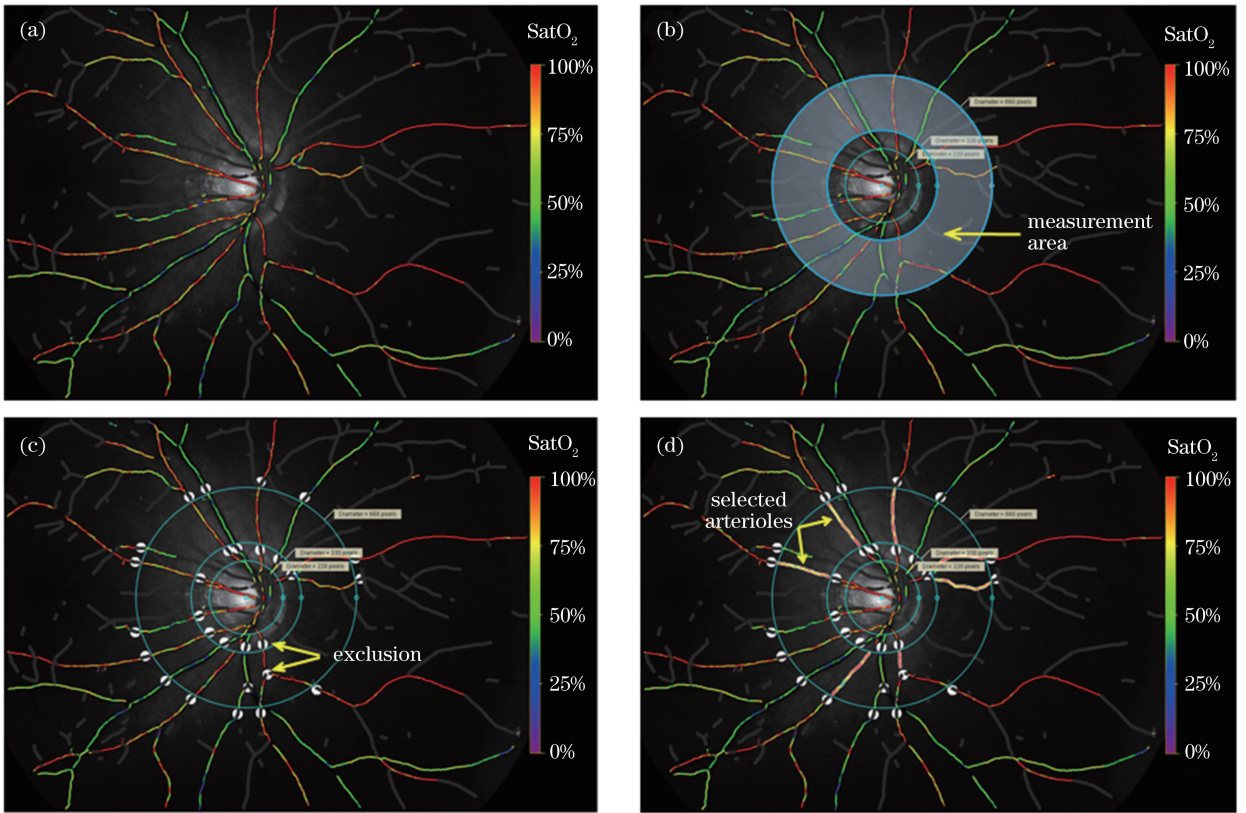


图3 环形区域血管的选取方法。(a) Oxymap Analyzer 打开的眼底图像;(b)环形测量区域;(c)标出的排除区域;(d)选取用作分析的动脉血管段

Fig. 3 Selection method of peripapillary ring area for the fundus functional analysis. (a) Fundus image opened with Oxymap Analyzer software; (b) delineation of ring area measurement area; (c) marked exclusionary areas; (d) selected arteries for analysis

行数据分析。结果采用平均值±标准差的方式表示。对各组间的视网膜血氧饱和度及血管直径的差异进行  $t$  检验( $t$ -test),以  $P < 0.05$  判定为有统计学意义的显著性差异。

### 3 结果与讨论

#### 3.1 糖尿病患者视网膜血氧饱和度的变化

健康被试组的视网膜动脉血氧饱和度为  $97.0\% \pm 5.2\%$ ,其视网膜静脉血氧饱和度为  $60.0\% \pm 4.9\%$ 。与健康被试组相比,糖尿病患者组的视网膜动脉血氧饱和度有显著性增高( $P = 0.0002$ ),为  $101.0\% \pm 5.3\%$ ;糖尿病患者组的视网膜静脉血氧饱和度相比健康被试组略有下降,但没有显著性变化( $P = 0.2390$ ),为  $58.9\% \pm 4.4\%$ ,如图4所示。

将视网膜动静脉血氧饱和度差值(A-V SatO<sub>2</sub> difference)定义为动脉血氧饱和度的值减去静脉血氧饱和度的值。健康被试组的视网膜动静脉血氧饱和度差值为  $37.1\% \pm 4.9\%$ ,糖尿病患者组的视网

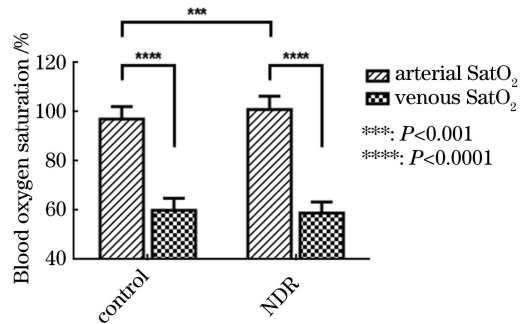


图4 健康被试组和糖尿病患者组的视网膜动静脉血氧饱和度变化

Fig. 4 Changes in retinal arterial and venous oxygen saturation in healthy control and NDR patients

膜动静脉血氧饱和度差值有显著增大( $P < 0.0001$ ),为  $42.1\% \pm 5.9\%$ 。如图5所示,与健康被试组相比,糖尿病患者组的视网膜动脉血氧饱和度显著性地提高了4.1%,动静脉血氧饱和度差值显著性地提高了13.5%。糖尿病患者组的静脉血氧饱和度有轻微下降,但变化不显著。

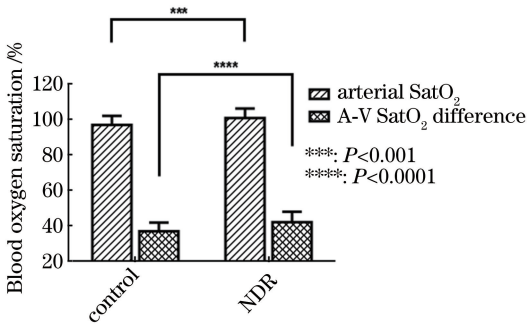


图 5 健康被试组和糖尿病患者组的视网膜动静脉血氧饱和度差值的变化

Fig. 5 Changes in retinal arterial-venous oxygen saturation differences in healthy control and NDR patients

糖尿病患者组的动脉血氧饱和度具有显著性提高,可能的原因是糖尿病使视网膜微血管发生病变,毛细血管的基底层出现增厚,毛细血管组织出现退行性变性。这种退行性变性会导致由毛细血管扩散到组织中的氧气变少,因此视网膜功能成像测得的动脉血氧饱和度具有增加的趋势。同时,视网膜中一些紧邻小动脉的组织,通常由小动脉通过氧的自由扩散供氧。当糖尿病引起这些区域组织萎缩或发生破坏时,其耗氧量减少,也会使得视网膜动脉血氧饱和度有上升趋势。糖尿病患者的视网膜动静脉血氧饱和度差值出现显著性增高,说明糖尿病患者的眼底对氧的利用率下降。视网膜功能成像的结果提示糖尿病患者的眼底氧代谢与健康人相比出现了一定程度的病理改变。

目前获得双波长视网膜血氧饱和度的方法是先测量得到血管在两个波长下的 ODR 值,再通过设定好的  $a$ 、 $b$  常数进行线性拟合。视网膜血氧饱和度是一个相对测量值,依赖于  $a$ 、 $b$  值的标定。以动脉血氧为例,如果常数  $a$ 、 $b$  将正常人的动脉 ODR 值映射为 92.2%,那么对于患有一些可能导致动脉血氧升高的疾病的患者,测量的动脉血管段 ODR 值会发生变化,拟合出来的结果可能就会比校准的标准动脉血氧值高,甚至可能会超过 100%<sup>[13-23]</sup>。因此,目前通用的双波长视网膜血氧饱和度测量方法得到的血氧结果仅表示其与正常值的偏差程度,不表示氧气的绝对含量。文献[6, 24-25]的研究结果表明,这样的双波长视网膜血氧饱和度测量结果对氧含量变化敏感,重复可靠性高,并且具有较高的准确度,可以准确、可靠地表明病理情况下视网膜血氧水平相对正常情况的偏差程度。

在应用 Oxympap T1 仪器对系统性疾病和眼底

疾病进行研究时,为了有效表示健康人群和患者之间的区别,研究人员均采用同样的  $a$ 、 $b$  校正常数<sup>[13-23]</sup>。这样,由于患者的视网膜血管出现了病理变化,故其对双波长照明光会出现不同的吸收、反射响应,得到和健康人群具有显著性差异的 ODR 值。通过同样的(以健康人群为标准进行校准设定) $a$ 、 $b$  参数进行线性拟合,在该统一的线性拟合标准下得到不同的相对性视网膜血氧饱和度值。这样,结果才有可比性,才能说明病理情况下视网膜血氧水平相对健康情况的变化。

### 3.2 糖尿病患者视网膜血管直径的变化

对于健康被试组,视网膜动脉血管直径与静脉血管直径具有显著的差异。Blondal 等<sup>[26]</sup>研究发现 Oxympap T1 仪器在测量视网膜血管直径时,1 pixel 约对应 9.3  $\mu\text{m}$ 。视网膜动脉血管平均直径为  $(120.0 \pm 8.4) \mu\text{m}$ ,视网膜静脉血管直径与动脉血管直径相比显著增大 ( $P < 0.0001$ ),其平均直径为  $(155.3 \pm 18.6) \mu\text{m}$ 。健康被试组中视网膜动静脉直径比值(AVR)的均值为  $0.78 \pm 0.11$ 。

糖尿病患者的视网膜动脉血管直径与静脉血管直径同样具有显著差异。糖尿病患者的视网膜动脉血管平均直径为  $(119.0 \pm 13.0) \mu\text{m}$ ,视网膜静脉血管直径与动脉血管直径相比同样显著性增大 ( $P < 0.0001$ ),其平均直径为  $(155.3 \pm 15.8) \mu\text{m}$ 。糖尿病患者组中视网膜动静脉直径比值的均值为  $0.77 \pm 0.08$ 。

在糖尿病患者组和健康对照组的视网膜血管直径的对应比较中,没有发现显著性的变化,但是在各组内均发现视网膜静脉血管直径比动脉血管直径宽约 30%,如图 6 所示。这可能是由于动脉血管可以通过毛细血管渗透的方式为视网膜深层的光感受器供血供氧,为视网膜表层提供养分、氧气的过程需要

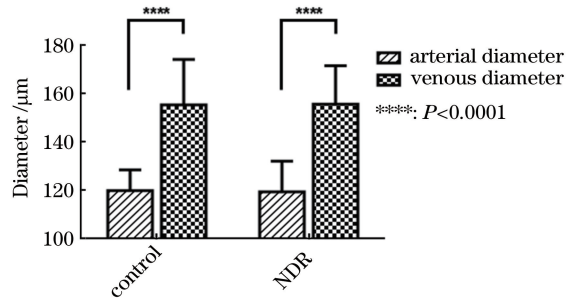


图 6 健康被试组和糖尿病患者组视网膜动静脉直径的变化

Fig. 6 Changes in diameter of arteries and veins both in healthy control and NDR patients

部分毛细血管,而组织利用后的静脉血由少数较大的血管回收即可。

糖尿病患者组中视网膜动静脉直径比值与健康对照组的动静脉直径比值相比稍有下降,但是两者没有显著性差异,如图 7 所示。

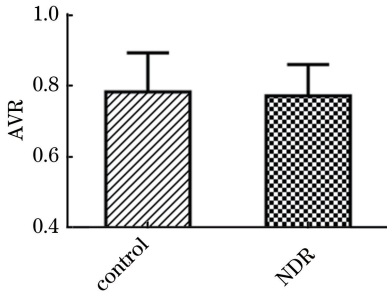


图 7 健康被试组和糖尿病患者组 AVR 的差异

Fig. 7 Difference in AVR between healthy control and NDR patients

应该说明的是,尽管在临床实验中没有发现糖尿病患者组和健康对照组的视网膜动脉血管直径具有显著性变化,但是对若干例中度及重度非增殖性糖尿病视网膜变性(NPDR)患者的视网膜功能成像结果进行分析后发现,这些患者的动脉血管直径具有明显变窄的趋势。这也与中度及重度非增殖性糖尿病视网膜变性的血管阻塞等病理变化具有一致性。同样,也曾有研究发现视网膜动脉血管直径较窄的被试组有更高的糖尿病患病率<sup>[27]</sup>。

此外,本文使用 Zeiss CIRRUS HD-OCT 仪器(Carl Zeiss Meditec, 德国)测量了被试组的视网膜黄斑中心凹无灌注区(FAZ)面积。健康被试组中的视网膜无灌注区面积为 $(0.298 \pm 0.018)$  mm<sup>2</sup>,糖尿病患者组的视网膜无灌注区面积显著性增大( $P = 0.012$ ),为 $(0.379 \pm 0.021)$  mm<sup>2</sup>,增大了 27.18%,如图 8 所示。结果表明,糖尿病患者存在视网膜出现较

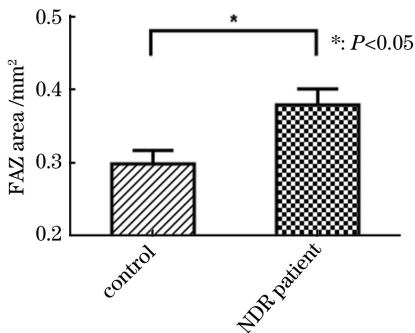


图 8 健康被试组和糖尿病患者组视网膜中心凹无灌注区面积的变化

Fig. 8 Changes in retinal foveal avascular zone area for healthy control and NDR patients

明显的病变之前就已经出现了微循环的紊乱,使得黄斑中心凹附近的毛细血管由于血液和氧气代谢变化而受到损害,最终出现较大面积的毛细血管坏死区域。同时,该结果表明研究视网膜黄斑中心凹无灌注区面积可以对糖尿病的早期眼底病变进行评估。

血流量与血管直径的 4 次方成正比,因此视网膜血管直径的大小可以在一定程度上反映视网膜的血液灌注情况<sup>[28]</sup>。视网膜血管直径的变化是眼底功能成像中一个非常重要的参数,是糖尿病的一个重要病理标志。需要说明的是,在 3.1 节中讨论的可能导致糖尿病患者动脉血氧饱和度显著性增高的原因之一是视网膜微血管病变,针对的是视网膜毛细血管,与本节讨论的糖尿病患者眼底 1.5~3 倍视盘直径区域内的第一级和第二级视网膜大血管直径没有显著差异并不矛盾。后者也从侧面说明患者组眼底还没有发生明显病变,仅停留在系统性疾病糖尿病,还没有发展到糖尿病视网膜病变。在实验中发现,对于若干例中度及重度非增殖性糖尿病视网膜变性患者,其动脉血管直径具有明显变窄的趋势。

本研究中中度、重度非增殖性糖尿病视网膜变性患者数量不足,对于视网膜动静脉血管直径变化与非增殖性糖尿病视网膜变性、增殖性糖尿病视网膜变性的更详细、深入的研究,需要采集足够多的患者数据来进行多参数的关联分析。

## 4 结 论

利用视网膜血氧饱和度和血管直径功能测量仪对糖尿病患者与健康人群的视网膜动静脉血氧饱和度及血管直径进行功能成像,并进行定量比较分析。实验结果表明,在糖尿病患者中,视网膜动脉血氧饱和度相比健康人群显著性地提高了 4.1%,视网膜动静脉血氧饱和度差值也显著性地提高了 13.5%。这表明糖尿病患者的眼底氧代谢出现了一定程度的紊乱。同时发现在糖尿病患者和健康人群中,视网膜动静脉直径均存在差异,且静脉直径通常比动脉直径宽约 30.0%,该结论有助于在眼底常规彩照中更好地分辨动静脉血管。通过 Zeiss CIRRUS HD-OCT 设备发现,糖尿病患者的中心凹无灌注区面积比健康人群显著性地扩大了 27.18%,这提示对于糖尿病患者,在其视网膜出现较明显的病变之前就已经出现了毛细血管微循环的代谢障碍或坏死。

尽管糖尿病患者组和健康人群之间的视网膜血管直径没有发现显著性差异,但值得说明的是,目前在小样本量的中度及重度非增殖性糖尿病视网膜变



性患者中发现,其动脉血管直径有明显变窄的趋势,提示出现了视网膜微循环的改变。

视网膜功能成像对于评估糖尿病患者的视网膜氧代谢和灌注率的动态变化具有巨大的应用潜力。本研究取得了一些初步结果,在后续研究中,需要针对更全面的背景描述数据,对更多不同阶段的糖尿病患者,进行更详细、更深入的多参数关联分析研究。

### 参 考 文 献

- [1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants[J]. *Lancet (London, England)*, 2016, 387(10027): 1513-1530.
- [2] Zheng Y, Ley S H, Hu F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications [J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2018, 14(2): 88-98.
- [3] Zimmet P, Alberti K G, Magliano D J, et al. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies [J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2016, 12(10): 616-622.
- [4] Hu C, Jia W P. Diabetes in China: epidemiology and genetic risk factors and their clinical utility in personalized medication[J]. *Diabetes*, 2018, 67(1): 3-11.
- [5] Wang L M, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2515-2523.
- [6] Hardarson S H, Harris A, Karlsson R A, et al. Automatic retinal oximetry [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2006, 47(11): 5011-5016.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Jeppesen S K, Bek T. The retinal oxygen saturation measured by dual wavelength oximetry in larger retinal vessels is influenced by the linear velocity of the blood[J]. *Current Eye Research*, 2019, 44(1): 46-52.
- [10] Zheng Q, Zong Y, Li L, et al. Retinal vessel oxygen saturation and vessel diameter in high myopia [J]. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 2015, 35(5): 562-569.
- [11] 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.
- [12] Geirsdottir A, Pálsson O, Hardarson S H, et al. Retinal vessel oxygen saturation in healthy individuals [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012, 53(9): 5433-5442.
- [13] Jørgensen C, Bek T. Increasing oxygen saturation in larger retinal vessels after photocoagulation for diabetic retinopathy[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2014, 55(8): 5365-5369.
- [14] Shimazaki T, Hirooka K, Nakano Y, et al. Oxygen venular saturation correlates with a functional loss in primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma patients[J]. *Acta Ophthalmologica*, 2018, 96(3): e304-e308.
- [15] Einarsdottir A B, Olafsdottir O B, Hjaltason H, et al. Retinal oximetry is affected in multiple sclerosis [J]. *Acta Ophthalmologica*, 2018, 96(5): 528-530.
- [16] Šínová I, Řehák J, Nekolová J, et al. Correlation between ischemic index of retinal vein occlusion and oxygen saturation in retinal vessels [J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2018, 188: 74-80.
- [17] Jeppesen S K, Bek T. Retinal oxygen saturation correlates with visual acuity but does not predict outcome after anti-VEGF treatment in central retinal vein occlusion [J]. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2017, 58(5): 2498-2502.
- [18] Hardarson S H, Stefánsson E. Oxygen saturation in central retinal vein occlusion[J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2010, 150(6): 871-875.
- [19] Hardarson S H, Stefánsson E. Oxygen saturation in branch retinal vein occlusion [J]. *Acta Ophthalmologica*, 2012, 90(5): 466-470.
- [20] Hardarson S H, Elfarsson A, Agnarsson B A, et al. Retinal oximetry in central retinal artery occlusion [J]. *Acta Ophthalmologica*, 2013, 91(2): 189-190.
- [21] Lim L S, Tan L, Perera S. Retinal vessel oxygen saturation increases after vitrectomy[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2014, 55(6): 3851-3856.
- [22] Osaka R, Nakano Y, Takasago Y, et al. Retinal

- oximetry in branch retinal vein occlusion [J]. *Acta Ophthalmologica*, 2019, 97(6): e896-e901.
- [23] 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.
- [24] Traustason S, Jensen A S, Arvidsson H S, et al. Retinal oxygen saturation in patients with systemic hypoxemia [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2011, 52(8): 5064-5067.
- [25] Palsson O, Geirsdottir A, Hardarson S H, et al. Retinal oximetry images must be standardized: a methodological analysis [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012, 53(4): 1729-1733.
- [26] Blondal R, Sturludottir M K, Hardarson S H, et al. Reliability of vessel diameter measurements with a retinal oximeter [J]. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2011, 249(9): 1311-1317.
- [27] Wong T Y, Shankar A, Klein R, et al. Retinal arteriolar narrowing, hypertension, and subsequent risk of diabetes mellitus [J]. *Archives of Internal Medicine*, 2005, 165(9): 1060-1065.
- [28] Pournaras C J, Rungger-Brändle E, Riva C E, et al. Regulation of retinal blood flow in health and disease [J]. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2008, 27(3): 284-330.