

DOI: 10.20098/j.cnki.1001-5132.2024.0201

视网膜血管特征与冠心病相关性研究现状及展望

计礼丽, 陆浩轩, 谢燕青, 何文明*

(宁波大学附属第一医院, 浙江 宁波 315010)

摘要: 冠状动脉粥样硬化性心脏病是一种高发病率、高死亡率的心血管疾病, 早期准确预测对延缓疾病进展、降低病死率具有重要的临床意义。视网膜血管作为人体唯一可直接、无创观察的微小血管, 与冠状动脉具有相似的解剖结构和生理特点, 在共同基因表型和环境因素影响下均会发生动脉粥样硬化, 为视网膜血管和冠状动脉疾病的共病研究提供了潜在可能。眼底视网膜血管作为良好的观测窗口, 借助眼底血管特征预测冠心病一直是研究的焦点。眼底影像和人工智能的深度融合可为冠心病评估提供客观的视网膜血管量化特征, 具有重要的临床价值。本文全面回顾了视网膜血管特征与冠心病的相关性研究现状, 并分析了该研究领域的最新挑战和前景。

关键词: 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 视网膜血管特征; 智能预测

中图分类号: R541.4

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2024) 05-0102-07

冠状动脉粥样硬化性心脏病(Coronary Atherosclerotic Heart Disease, CAD)是指冠状动脉发生粥样硬化引起管腔狭窄或闭塞, 导致心肌缺血缺氧或坏死而引起的心脏病, 简称冠心病(Coronary Heart Disease, CHD), 也称缺血性心脏病(Ischemic Heart Disease, IHD), 是动脉粥样硬化导致器官病变的常见类型, 也是严重危害人类健康的常见心血管疾病(Cardiovascular Disease, CVD)。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将其分为五型, 分别为隐匿型或无症状性冠心病、心绞痛、心肌梗死、缺血性心肌病和猝死。据 WHO 统计, 2022 年 CVD 导致全球约 1 980 万人死亡, 其中冠心病的年龄标化死亡率位居首位, 高达 108.8/10 万^[1]。《中国卫生健康统计年鉴 2021》显示, 我国现患冠心病 1 139 万人; 2020 年我国冠心病死亡率继续 2012 年以来的上升趋势, 其中城市地区约 126.91/10 万, 农村地区约 135.88/10 万。冠心病的高发病率和死亡率也伴随着巨大的经济负担, 2020 年我国冠心病住院总费用约 1 169.59 亿元(其中心绞痛约 431.35 亿元, 急性心肌梗死约 346.85 亿元), 人均

住院费用约 14 638.22 元(其中心绞痛约 15 369.94 元, 急性心肌梗死约 30 159.06 元)^[2]。为延缓疾病进展、降低病死率及减轻经济和社会负担, 早期准确预测冠心病一直是国内外学者的研究重点。目前临床上诊断冠心病的标准为选择性冠状动脉造影(Coronary Arteriography, CAG), 作为一项操作复杂且价格昂贵的有创检查不太适用于冠心病的早期筛查, 因此探索一种简单经济和安全无创的冠心病早期筛查方式成为亟待解决的临床问题。视网膜血管作为唯一可直接、无创观察的微血管^[3-4], 与冠状动脉存在相似的解剖学、生理学和病理学特征^[5-9], 提示了视网膜血管和冠状动脉之间存在血管共病的可能性。多项研究也证实视网膜血管特征是冠心病发病^[10-11]和严重程度的早期指标^[12-13]。因此, 视网膜血管检查有望成为潜在的冠心病早期筛查方式, 本文将全面概述视网膜血管特征与冠心病相关性研究现状及展望。

1 理论基础

“跨器官冠心病研究”的核心理念是基于相对

收稿日期: 2024-02-02。

宁波大学学报(理工版)网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 浙江省“尖兵”“领雁”研发攻关计划科技合作领域项目(2023C04017)。

第一作者: 计礼丽, 硕士研究生, 主要研究方向: 心血管病学。E-mail: 15058478517@163.com

*通信作者: 何文明, 博士/主任医师, 主要研究方向: 心血管病学。E-mail: fyhewenming@nbu.edu.cn

易获取的心脏外器官的结构特点对冠心病发病严重程度及预后进行预测研究。2002年,国外学者Lanzer等^[14]首次提出了“泛血管疾病(Panvascular Disease)”,定义以血管疾病(其中95%为动脉粥样硬化)为共同病理特征,主要指危害心、脑、肾、四肢及大动脉等重要器官的一组系统性血管疾病,广义的泛血管疾病还包括小血管、微血管、静脉以及肿瘤、糖尿病和免疫性血管疾病^[15]。此概念的提出为“跨器官冠心病研究”提供了理论基础。其中,视网膜血管是人体唯一可直接、无创观察的微血管,和冠状动脉均源自胚胎血岛的原始血管结构,皆由内膜、中膜和外膜组成,结构特征和生理功能高度类似,在共同遗传基础和高血压、糖尿病以及吸烟等传统心血管危险因素的作用下,视网膜血管和冠状动脉均可发生动脉粥样硬化,从而导致视网膜循环障碍和冠心病的发生^[16-20]。国内外学者基于流行病学调查发现视网膜血管特征与冠心病的传统危险因素、疾病发生发展及预后均有潜在关联^[21-22],预示了视网膜血管检查作为冠心病早期筛查方式的可行性。

2 视网膜血管特征与冠心病的相关性

跨器官研究及泛血管疾病理念为视网膜血管预测冠心病研究提供了理论基础,多项研究^[23-26]发现视网膜血管直径、新型视网膜血管形态学参数与冠心病发生发展存在相关性,推测视网膜血管特征可作为冠心病的独立预测因子,未来结合人工智能技术,研发基于视网膜血管特征的冠心病早期预测模型是一个非常重要的研究方向。

2.1 视网膜血管直径

流行病学调查显示,视网膜血管直径与冠心病的传统危险因素有关^[21-22,27-28]。视网膜静脉扩张和视网膜病变提示糖尿病或肥胖症,视网膜小动脉狭窄则是高血压的信号^[21-22]。此外,视网膜血管直径还可能提示冠心病的发生及预后情况。社区动脉粥样硬化风险研究首先报道了视网膜血管直径与冠心病关系,Wong等^[24]基于该研究中9648例受试者的彩色眼底照相(Color Fundus Photograph, CFP),利用高分辨率扫描仪数字化视网膜图像,得到血管直径量化指标,使用多因素Cox回归分析探讨视网膜小动脉-小静脉比值(Arteriole-to-Venule

Ratio, AVR)与冠心病的关系。结果显示,女性AVR降低会增加冠心病(RR: 1.37, 95%CI: 1.08~1.72)和急性心肌梗死(RR: 1.50, 95%CI: 1.10~2.04)的发生风险;而在男性患者中,AVR与冠心病(RR: 1.00, 95%CI: 0.84~1.18)和急性心肌梗死(RR: 1.08, 95%CI: 0.85~1.38)无关。McGeechan等^[27]随后进行了系统回顾和Meta分析,随机效应模型结果显示,调整传统冠心病危险因素后,视网膜动脉直径减小(HR: 1.17, 95%CI: 1.07~1.28)和视网膜静脉直径增大(HR: 1.16, 95%CI: 1.06~1.26)均与女性冠心病发病风险增加有关,但没有证据表明男性视网膜血管直径与冠心病的关系。Wang等^[23]基于8550名受试者的CFP,利用多因素Cox回归分析探索视网膜动脉及静脉直径与冠心病预后关系。结果显示,视网膜动脉直径减小(RR: 1.34, 95%CI: 1.11~1.62)和视网膜静脉直径增大(RR: 1.24, 95%CI: 1.02~1.52)显著增加了冠心病死亡的风险,且这种关联在43~69岁人群中较为明显(视网膜动脉直径, RR: 1.64, 95%CI: 1.00~2.67; 视网膜静脉直径, RR: 1.41, 95%CI: 1.06~1.89)。上述研究结果展现了视网膜血管直径作为冠心病发生及预后预测因子的潜力,但其可能仅适用于某些特定人群,如女性、特定年龄段患者等,未来尚需要进一步挖掘适用人群更全面的新型视网膜血管特征。

2.2 新型视网膜血管形态学参数

随着图像处理技术及视网膜影像学检查技术的发展,更多视网膜血管形态学参数(分形维数、弯曲度、分支夹角及血管密度等)逐渐被挖掘及定义,国内外学者^[25-26,29]也进行了大量观察性研究,以探索新型视网膜血管参数与冠心病间的关系。Wang等^[25]调查了澳大利亚心脏与眼研究中1680名受试者的CFP,使用半自动化软件量化视网膜血管几何特征(分形维数、弯曲度和分支夹角),利用多因素Logistic回归分析评估上述参数与冠心病的关系,结果显示分形维数和分支夹角与Gensini评分(评价冠状动脉病变严重程度)相关。Wang等^[26]基于我国316名患者视网膜光学相干断层血管成像图像(Optical Coherence Tomography Angiography, OCTA),探索了血管密度和血流面积等视网膜血管特征与冠心病的关系,结果发现冠心病患者大部分的视网膜区域血管密度显著下降,且视网膜血管密度

与冠状动脉分支 Gensini 评分呈负相关. Ren 等^[29]基于 185 名患者的视网膜 OCTA 图像, 利用多因素回归分析进一步验证了视网膜浅层毛细血管网血管密度降低是冠心病发生的独立危险因素. 由此可见, 新型视网膜血管参数在冠心病患者中存在差异性表达, 且有一定冠心病预测效能, 但前述研究均为小样本观察性研究, 视网膜血管特征量化标准不统一, 新型视网膜血管特征对冠心病的预测作用有待在更大的数据集中进行验证.

3 基于视网膜血管图像的冠心病智能预测研究

人工智能(Artificial Intelligence, AI)可以对大量医学数据进行学习、计算和分析, 从而衍生出了大量医疗数据智能化的科学研究和应用^[30-34], 智能医学图像处理就是其中一个重要分支. 视网膜血管图像智能处理除能部分克服传统半自动图像分析的局限性, 挖掘潜在影像学标志物以外, 还能据此构建冠心病智能预测模型, 实现冠心病传统危险因素预测和冠心病、急性心肌梗死的早期预测, 但模型性能有待进一步提升及验证.

3.1 视网膜血管图像智能处理

视网膜血管图像作为一种图像噪声大、血管结构复杂的传统医学影像, 尤其视网膜 OCTA 图像在血管自动化分割及特征量化上存在一定难度, 不利于客观、精准地评估视网膜血管. 但随着信息技术的迅速发展和算法的不断革新, 基于 AI 技术的智能图像处理正逐渐被应用在医学影像分析领域, 目前在医学图像分割、自动化特征提取及计算和疾病模型构建等方面已颇有建树, 且基于 AI 视网膜血管自动分割及定量分析研究也是热门方向之一. Hao 等^[35]、Johnson 等^[36]构建了首个视网膜 OCTA 血管分割数据集(Rose), 并提出了端到端的双阶段血管分割网络(OCTA-Net)和基于投票机制的特征自适应多任务学习框架, 同时实现了视网膜血管和中央凹无血管区(Foveal Avascular Zone, FAZ)的分割以及结构自动化定量, 量化指标包括血管的动静脉管径比、复杂度、密度、弯曲度和 FAZ 区面积及轮廓曲度等, 挖掘了更多传统眼底图像难以客观、精确量化的视网膜血管特征, 为视网膜血管与冠心病的进一步研究提供了强大的技术支持. 但由于存在样本数量、标注质量及分布不均等问题,

目前鲜有研究报道基于 AI 提取的视网膜血管参数与冠心病的关系.

3.2 传统冠心病危险因素预测研究

基于视网膜图像构建的深度学习模型可预测传统的冠心病危险因素, 如高血压、血脂异常、高血糖/糖尿病、超重/肥胖、吸烟、年龄和性别等^[37-38]. Zhang 等^[37]基于河南省 625 名受试者的 1 222 张高质量 CFP, 开发了一种神经网络模型以预测高血压、高血糖和血脂异常等传统冠心病危险因素. 结果显示, 该模型预测高血压的曲线下面积(Area Under Curve, AUC)为 0.766, 预测高血糖的 AUC 为 0.880, 预测血脂异常的 AUC 为 0.703. Poplin 等^[38]基于英国生物银行(UK Biobank, UKB) 48 101 例和 EyePACS(印度) 236 234 例受试者的 CFP, 开发并验证了一种深度学习模型用于预测冠心病的传统危险因素. 结果显示, 在 UKB 数据集中, 该模型预测年龄的平均绝对误差为 3.26 (95%CI: 3.22~3.31), R^2 为 0.74 (95%CI: 0.73~0.75), 判断性别的 AUC 为 0.97 (95%CI: 0.966~0.971), 判断吸烟状态的 AUC 为 0.71 (95%CI: 0.70~0.73); 在 EyePACS 数据集中, 预测年龄平均绝对误差为 3.42 (95%CI: 3.23~3.61), R^2 为 0.82 (95%CI: 0.79~0.84), 判断性别的 AUC 为 0.97 (95%CI: 0.96~0.98). 上述研究显示了基于视网膜图像构建的深度学习模型能预测传统冠心病危险因素. 为进一步明确其工作机制, Poplin 等^[38]构建了注意力图谱, 结果显示视网膜图像中的血管区域被突出显示, 证实了视网膜血管与冠心病危险因素的相关性. 但研究仍存在一些局限性, 例如前述研究仅限定于某一种族, 缺乏对其他种族人群的验证, 模型通用性可能受到限制; 数据集总体规模相对较小, 模型可能存在过拟合问题. Rim 等^[39]的研究部分回答了上述问题, 他使用来自 7 个不同的亚洲和欧洲群体(2 个韩国体检中心、1 个北京眼科研究中心、3 个新加坡眼科疾病流行病学研究队列和 UKB 数据集)的 236 257 张 CFP, 构建了视觉几何群网络(Visual Geometry Group Network, VGG16)模型, 并评估了其预测的 47 种系统生物标志物能力, 最终得到了与 Poplin 等^[38]相似的结果, 即该模型在年龄、性别、收缩压、舒张压和身体质量指数等生物标志物方面均具有良好的预测能力, 进一步验证了视网膜图像作为传统冠心病危险因

素预测通用手段的可行性。

3.3 冠心病预测研究

尽管大量研究已证实基于视网膜图像的 AI 模型能较好地预测年龄、性别等传统冠心病危险因素,但视网膜图像是否能够提供额外的冠心病预测信息仍有待验证。Huang 等^[40]招募了在某家香港医院经过冠状动脉计算机断层扫描血管造影(Coronary Computed Tomography Angiography, CCTA)的 145 名患者,利用 CFP 开发了一种冠心病预测模型,并采用图神经网络(Graph Neural Networks, GNN)提取视网膜图像中的血管生物标志物,以 CCTA 结果为标签,最终结果显示该模型的敏感度、特异度、准确度和 AUC 分别为 0.711、0.697、0.704 和 0.739。曾勇团队收集了中国 25 222 例受试者数据(10 255 例冠心病),训练集 22 701 例(9 232 例冠心病),测试集 2 521 例(1 023 例冠心病),开发并验证了一种基于视网膜眼底图像的卷积神经网络深度学习模型,以 CAG 结果为标签,最终模型利用单眼 CFP 识别冠心病的 AUC 达 0.876,利用双眼 CFP 识别冠心病的敏感度、特异度、准确度和 AUC 分别为 0.894、0.755、0.714 和 0.885^[41],并实现了专利转化。上述研究表明基于视网膜图像的单模态模型有一定的冠心病预测能力,但模型准确性仍有待提升。Zhong 等^[13]基于 795 名疑似心绞痛患者的视网膜 OCTA 参数和临床变量,使用 LASSO 回归模型进行数据缩减和特征选择,以 CCTA 结果为标签,利用多变量 Logistic 回归分析构建了一种多模态冠心病诊断模型。结果显示在训练集中,该模型的敏感度、特异度和 AUC 分别为 0.822、0.925 和 0.942;在验证集中,敏感度、特异度和 AUC 分别为 0.813、0.850 和 0.897,显示模型性能稍有改善。这些研究一致表明,基于视网膜图像的冠心病智能预测模型具有广阔的应用前景,但也存在着模型预测性能有待提高、泛化能力有待验证等问题,尚不足以全面投入临床使用。未来需要在更大、更多样的数据集上统一验证标签及临床变量,形成模型构建范式,在不同的数据集上进行多次验证后,才能增强基于视网膜图像的冠心病智能预测模型的性能及可信度,以期实现临床推广。

3.4 急性心肌梗死预测研究

急性心肌梗死是冠心病最严重的类型之一,

早期及准确预测对于降低病死率尤为重要,遗憾的是目前尚无可靠的急性心肌梗死风险评分。鉴于视网膜图像预测冠心病传统危险因素及冠心病的潜力,Diaz-Pinto 等^[42]基于 UKB 数据集队列中 5 663 名受试者的 CFP 和人口统计数据训练了多通道变分自动编码器(Multichannel Variational Auto-encoder, mcVAE)和深度回归算法(ResNet50),以估算左心室质量和左心室舒张末期容积,并据此构建心肌梗死预测模型,十倍交叉验证结果显示该模型的敏感度、特异度和 AUC 分别为 0.74、0.71 和 0.80。虽然该模型具有一定的心肌梗死预测能力,但依赖于有限标注数据集,模型精确性及通用性受到明显限制。针对这种情况,Zhou 等^[43]运用自监督学习,在超过 160 万张未标注的视网膜图像(CFP 和 OCT)上训练了一个视网膜图像基础模型——RETFound,该模型在眼部疾病诊断及预后预测上都有不错表现;此外还在预测心肌梗死等下游任务中,AUC 数值达到了 0.737。鉴于早期预测急性心肌梗死对于降低病死率以及改善预后的重要性,基于视网膜图像的急性心肌梗死预测结果对冠心病的管理更具警示意义。但当前相关研究较少,基于视网膜图像的急性心肌梗死智能预测模型构建研究仍具有较大的发展空间,未来可以引入更多数量的视网膜图像,探索更多的模式,并实现多模式数据的动态交互,进一步增强模型在后续迭代中的实力。

4 总结和展望

冠心病是一种高发病率、高死亡率和高医疗费用率的心血管疾病,管理的关键在于早期诊断、适时干预和定期随访,尤其是早期诊断对于改善患者预后、降低病死率及减轻经济负担具有重要意义。眼底视网膜血管图像获取方便快捷,安全可重复。多项研究开发并验证了基于视网膜图像的冠心病传统危险因素及冠心病智能预测模型,视网膜血管图像有望成为冠心病筛查及病情评估手段的重要补充。然而,基于视网膜血管图像的冠心病智能预测模型要转化为临床实践仍面临着巨大挑战。

4.1 样本量问题

足量、多样的样本量对于疾病智能预测模型的稳健开发及准确验证至关重要。Rim 等^[39]将基于亚

洲数据集构建的心血管疾病预测模型用于白色人种时出现预测性能降低的结果,表明不同人群视网膜图像特征与疾病的联系强度存在差异,且单纯基于某个种族构建的疾病预测模型泛化能力有限。未来需要基于多中心、大样本的数据集构建视网膜血管图像的冠心病智能预测模型,以期实现准确预测。

4.2 缺乏严格的模型验证问题

模型验证能反映预测模型的性能估计,避免模型过拟合。通过内部验证获得的性能估计仅反映了模型应用于同一人群、不同个体的性能,而通过外部验证获得的性能估计可反映模型在不同人群中的性能,更能说明模型的泛化能力。多数基于视网膜血管图像的冠心病智能预测模型只单纯进行了内部验证,缺乏严格、多次的外部验证,模型泛化能力和临床可推广性有待进一步验证。未来需进一步采取决策曲线分析、卫生技术评估和随机临床试验等手段来详细评估模型性能及临床益处和风险。

4.3 冠心病预后预测模型有待开发

冠心病预测研究固然重要,但冠心病的预后预测结果对临床医生的诊疗也同样具有参考意义。当前多数研究专注于冠心病的传统危险因素及发病智能预测模型构建,并取得了一定进展,但基于视网膜血管图像的冠心病预后智能预测模型的开发及验证研究较少,原因可能与鲜有包含视网膜血管图像和冠心病预后数据的公开数据库有关,这就需要全球医疗机构联合建立冠心病视网膜血管图像及随访数据库,评估其作为冠心病预后评估工具的可行性。

4.4 数据及模型代码的共享问题

公开数据和模型代码有助于研究人员基于足量多样的数据集和最先进的代码进行模型开发和验证,大幅提升模型性能和临床实用性,但在隐私法规和商业利益的限制下,临床数据和疾病预测模型代码的开放性有限,不能实现完全共享。

标准化的数据收集和先进的人工智能算法技术是构建疾病预测模型的重要手段。针对上述挑战,未来需要加强国内和国际医疗机构及人工智能团队的合作,标准化视网膜血管图像数据收集,开发可解释和可推广的深度学习算法,尽可能公

开数据及模型代码,以避免由于数据分布不均导致的潜在偏差,同时提高冠心病预测结果的可信度和临床实用性。在我国冠心病人群庞大、医疗资源分布不均以及基层专科医生相对匮乏的环境下,相信随着 AI 算法和眼底影像学技术的融合发展,基于视网膜血管图像的智能系统将会成为冠心病广泛筛查及预后评估的有力工具。

参考文献:

- [1] MENSAH G A, FUSTER V, MURRAY C J L, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990—2022[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2023, 82(25):2350-2473.
- [2] 胡盛寿, 王增武. 《中国心血管健康与疾病报告 2022》概述[J]. *中国心血管病研究*, 2023, 21(7):577-600.
- [3] WAGNER S K, FU D J, FAES L, et al. Insights into systemic disease through retinal imaging-based oculomics [J]. *Translational Vision Science & Technology*, 2020, 9(2):6.
- [4] CHEUNG C Y, XU D J, CHENG C Y, et al. A deep-learning system for the assessment of cardiovascular disease risk via the measurement of retinal-vessel calibre [J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2021, 5(6):498-508.
- [5] WONG T Y, KLEIN R, KLEIN B E, et al. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality[J]. *Survey of Ophthalmology*, 2001, 46(1):59-80.
- [6] TEDESCHI-REINER E, STROZZI M, SKORIC B, et al. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease[J]. *The American Journal of Cardiology*, 2005, 96(8):1107-1109.
- [7] RIM T H, LEE C J, THAM Y C, et al. Deep-learning-based cardiovascular risk stratification using coronary artery calcium scores predicted from retinal photographs [J]. *The Lancet Digital Health*, 2021, 3(5):e306-e316.
- [8] RAFTREY B, WILLIAMS I, CORONADO P E R, et al. Dach1 extends artery networks and protects against cardiac injury[J]. *Circulation Research*, 2021, 129(7):702-716.
- [9] MODJTAHEDI B S, WU J, LUONG T Q, et al. Severity of diabetic retinopathy and the risk of future cerebrovascular disease, cardiovascular disease, and all-cause mortality[J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(8):1169-1179.
- [10] HANSSEN H, STREESE L, VILSER W. Retinal vessel diameters and function in cardiovascular risk and

- disease[J]. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2022, 91:101095.
- [11] ALLON R, ARONOV M, BELKIN M, et al. Retinal microvascular signs as screening and prognostic factors for cardiac disease: a systematic review of current evidence[J]. *The American Journal of Medicine*, 2021, 134(1):33-36.
- [12] GOPINATH B, CHIHA J, PLANT A J H, et al. Associations between retinal microvascular structure and the severity and extent of coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 236(1):25-30.
- [13] ZHONG P T, QIN J, LI Z X, et al. Development and validation of retinal vasculature nomogram in suspected angina due to coronary artery disease[J]. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2022, 29(5):579-596.
- [14] LANZER P, TOPOL E J. *Pan vascular medicine: integrated vlinical management*[M]. Berlin: Springer-Verlag, 2002.
- [15] 葛均波. 深化系统生物学理念 推进泛血管医学学科发展[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(5):373-374.
- [16] AGRAWAL H, CHOY H H K, LIU J, et al. Coronary artery disease[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2020, 40(7):185-192.
- [17] VELUCHAMY A, BALLERINI L, VITART V, et al. Novel genetic locus influencing retinal venular tortuosity is also associated with risk of coronary artery disease[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2019, 39(12):2542-2552.
- [18] IKRAM M K, SIM X, JENSEN R A, et al. Four novel Loci (19q13, 6q24, 12q24, and 5q14) influence the microcirculation *in vivo*[J]. *PLoS Genetics*, 2010, 6(10): e1001184.
- [19] FAHY S J, SUN C, ZHU G, et al. The relationship between retinal arteriolar and venular calibers is genetically mediated, and each is associated with risk of cardiovascular disease[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2011, 52(2):975-981.
- [20] TOMASONI M, BEYELER M J, VELA S O, et al. Genome-wide association studies of retinal vessel tortuosity identify numerous novel loci revealing genes and pathways associated with ocular and cardiometabolic diseases[J]. *Ophthalmology Science*, 2023, 3(3):100288.
- [21] MIMOUN L, MASSIN P, STEG G. Retinal microvascularisation abnormalities and cardiovascular risk[J]. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 2009, 102(5):449-456.
- [22] SUN C, LIEW G, WANG J J, et al. Retinal vascular caliber, blood pressure, and cardiovascular risk factors in an asian population: the Singapore malay eye study[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2008, 49(5):1784-1790.
- [23] WANG J J, LIEW G, KLEIN R, et al. Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations[J]. *European Heart Journal*, 2007, 28(16):1984-1992.
- [24] WONG T Y, KLEIN R, SHARRETT A R, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women: the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Journal of American Medical Association*, 2002, 287(9):1153-1159.
- [25] WANG S B, MITCHELL P, LIEW G, et al. A spectrum of retinal vasculature measures and coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 268:215-224.
- [26] WANG J, JIANG J, ZHANG Y, et al. Retinal and choroidal vascular changes in coronary heart disease: an optical coherence tomography angiography study[J]. *Biomedical Optics Express*, 2019, 10(4):1532-1544.
- [27] MCGEECHAN K, LIEW G, MACASKILL P, et al. Meta-analysis: retinal vessel caliber and risk for coronary heart disease[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2009, 151 (6):404-413.
- [28] WONG T Y, KLEIN R, NIETO F J, et al. Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: a population-based case-control study[J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(5):933-940.
- [29] REN Y, HU Y J, LI C, et al. Impaired retinal microcirculation in patients with non-obstructive coronary artery disease[J]. *Microvascular Research*, 2023, 148: 104533.
- [30] MA Y H, HAO H Y, XIE J Y, et al. ROSE: a retinal OCT-angiography vessel segmentation dataset and new model[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2021, 40(3):928-939.
- [31] KANN B H, HOSNY A, AERTS H J W L. Artificial intelligence for clinical oncology[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(7):916-927.
- [32] HE J X, BAXTER S L, XU J, et al. The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(1):30-36.
- [33] TOPOL E J. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(1):44-56.
- [34] SERMESANT M, DELINGETTE H, COCHET H, et al. Applications of artificial intelligence in cardiovascular

- imaging[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2021, 18(8):600-609.
- [35] HAO J K, SHEN T, ZHU X L, et al. Retinal structure detection in OCTA image via voting-based multitask learning[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2022, 41(12):3969-3980.
- [36] JOHNSON K W, TORRES S J, GLICKSBERG B S, et al. Artificial intelligence in cardiology[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018, 71(23):2668-2679.
- [37] ZHANG L, YUAN M Y, AN Z, et al. Prediction of hypertension, hyperglycemia and dyslipidemia from retinal fundus photographs via deep learning: a cross-sectional study of chronic diseases in central China[J]. *PLoS One*, 2020, 15(5):e0233166.
- [38] POPLIN R, VARADARAJAN A V, BLUMER K, et al. Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2018, 2(3):158-164.
- [39] RIM T H, LEE G, KIM Y, et al. Prediction of systemic biomarkers from retinal photographs: development and validation of deep-learning algorithms[J]. *The Lancet Digital Health*, 2020, 2(10):526-536.
- [40] HUANG F, LIAN J, NG K S, et al. Predicting CT-based coronary artery disease using vascular biomarkers derived from fundus photographs with a graph convolutional neural network[J]. *Diagnostics*, 2022, 12(6):1390.
- [41] 丁耀东, 张阳, 何兰青, 等. 通过眼底影像评估冠心病及相关危险因素深度学习模型研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(12):1201-1206.
- [42] DIAZ-PINTO A, RAVIKUMAR N, ATTAR R, et al. Predicting myocardial infarction through retinal scans and minimal personal information[J]. *Nature Machine Intelligence*, 2022, 4(1):55-61.
- [43] ZHOU Y, CHIA M A, WAGNER S K, et al. A foundation model for generalizable disease detection from retinal images[J]. *Nature*, 2023, 622:156-163.

Current status and prospect of the correlation between retinal vascular characteristics and coronary heart disease

Ji Lili, LU Haoxuan, XIE Yanqing, HE Wenming

(The First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315010, China)

Abstract: Coronary atherosclerotic heart disease (CAD) is a cardiovascular disease with high morbidity and mortality. Early and accurate prediction is clinically important to prevent the disease progression and reduce the mortality rate. As the only microvessel that can be directly and non-invasively observed in the human body, the retinal vasculature has similar anatomical structure and physiological characteristics with coronary artery. Atherosclerosis occurs under the influence of common genetic phenotypes and environmental influences, which provides a potential co-morbidity study between the retinal vasculature and the coronary artery diseases. As a good window to observe the retinal vasculature, predicting CAD by using fundus vascular features has been the focus of research. The in-depth integration of fundus imaging and artificial intelligence can provide objective quantitative retinal vascular characteristics for the assessment of CAD, which is of great clinical value. We comprehensively reviewed the current status of research on the correlation between retinal vascular characteristics and CAD, and analyze the latest challenges and prospects in this research area.

Key words: coronary atherosclerotic heart disease; retinal vascular features; intelligent prediction

(责任编辑 章践立)