

# 角膜生物力学应用研究进展

吴东芳, 邓应平

作者单位:(610041)中国四川省成都市,四川大学华西医学中心眼科  
作者简介:吴东芳,女,在读硕士研究生,研究方向:角膜病与屈光手术。  
通讯作者:邓应平,男,教授,硕士研究生导师,研究方向:角膜病与屈光手术. dyp558@163.com  
收稿日期:2012-04-26 修回日期:2012-08-07

## Current advance on corneal biomechanical research

Dong-Fang Wu, Ying-Ping Deng

Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Ying-Ping Deng. Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. dyp558@163.com

Received: 2012-04-26 Accepted: 2012-08-07

## Abstract

• Cornea is a soft tissue of human, it has the features of stress-strain curve, stress relaxation curve and creep. As viscoelastic tissue, it has the biomechanical properties such as elastic modulus, corneal hysteresis (CH), shear modulus and lag effect. Nowadays, clinicians pay more attention to the correlation between corneal biomechanics and clinical application. Ocular response analyzer (ORA) is more convenient and practical than other methods in measuring corneal biomechanics, so it is widely used in clinic. For instance, assessing photorefractive keratectomy surgery, keratoconus, glaucoma and so on. The biomechanical features, development in measuring methods and clinical application are reviewed.

• KEYWORDS: cornea; biomechanics; ocular response analyzer; corneal hysteresis

Citation: Wu DF, Deng YP. Current advance on corneal biomechanical research. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012; 12(9):1680-1682

## 摘要

角膜作为人体的软组织材料,具有黏弹性材料共有的应力-应变曲线、应力-松弛曲线特征及蠕变的特点,具有弹性模量、角膜滞后量(corneal hysteresis, CH)效应及剪切模量等生物力学指标。临床医生越来越重视角膜的生物力学指标与临床的相关性。眼反应分析仪(ocular response analyzer, ORA)在目前所用的角膜生物力学测量方法中最方便实用,应用范围较广,对屈光手术的评估、术后圆锥角

膜、青光眼等疾病的诊断有一定应用价值。本文就目前角膜生物力学应用研究进展做一综述。

关键词:角膜;生物力学;眼反应分析仪;角膜滞后量  
DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.09.20

引用:吴东芳,邓应平.角膜生物力学应用研究进展.国际眼科杂志 2012;12(9):1680-1682

## 0 引言

角膜的力学特性对角膜形状的维持、屈光手术的设计、人工角膜的研发等方面有重要作用,对角膜疾病如圆锥角膜、Fuchs 角膜变性、青光眼等的诊断与治疗有重要参考价值<sup>[1]</sup>。目前测量角膜生物力学特性的方法主要有离体测量和活体测量两类,离体测量法为破坏性实验,其应用有一定局限性。非侵入性活体测量由于其安全性、简便性及准确性,应用更为广泛。测量活体角膜生物力学性能的方法主要是眼反应分析仪(ocular response analyzer, ORA),ORA 是一种新型的非接触眼压计,它采用动态双向压平原理,能测量角膜生物力学特性,并可校正角膜特性对眼压测量结果的影响。本文就目前角膜生物力学应用研究进展做一综述。

## 1 角膜的结构与力学特性

活体的软组织均是非线性的黏弹性材料,角膜也有软组织所特有的生物力学特性。从纵向来看,角膜在组织学上分为5层,基质层约占角膜厚度的90%,是承受载荷的主要部分。前部基质板层间排列比后部更为致密,具有更多倾斜分支和交联<sup>[2]</sup>,因此,前部基质较后部基质承担更大的生物力学作用。上皮细胞层对于角膜抗张强度贡献小,去除后几乎不影响角膜前表面曲率<sup>[3]</sup>。前弹力层对于角膜生物力学的作用存在争议,有研究表明,去除前弹力层并不改变角膜力学属性<sup>[4]</sup>。后弹力层的可延展性与低硬度可以缓冲一定范围内眼压对于角膜形态的作用<sup>[5]</sup>。从横向来看,随着角膜不同部位胶原纤维板层数量及交织程度的不同,使角膜中央胶原纤维板层间的黏附力只有周边部胶原纤维板层间黏附力的1/2,而下方胶原纤维板层间的黏附力是鼻侧或颞侧周边部的2/3,且明显低于上方胶原纤维板层间的黏附力。

角膜作为黏弹性材料,具有黏性和弹性两种特性,应力时可以通过应力-拉伸循环使能量消散——产生滞后现象(corneal hysteresis, CH),它表示材料抵抗切应变的能力。CH值和角膜组织的弹性模量正相关,正常角膜厚度越大其黏弹性越高,滞后性也越大;角膜越僵硬其弹性越差滞后性也越小<sup>[6]</sup>。CH值在正常人群中存在个体差异,但在同一个体CH值恒定不变,左右眼无显著差异。CH由角膜对抗压力时弹性反射产生,与角膜的组织构成相关<sup>[7]</sup>。角膜的生物力学特性除与解剖结构有关外,角膜的弹性模量还与胶原纤维直径、年龄及水合状态<sup>[8]</sup>相关。

## 2 角膜生物力学测量方法

最早用于测量角膜生物力学的方法为离体角膜轴向拉伸试验,Sato<sup>[9]</sup>首次将此方法用于角膜的生物测量。此方法将角膜切成矩形条或哑铃状,将切好的角膜条放置于轴向拉伸仪,角膜条可水平、垂直或斜角度取样,在一定的温度与湿度下进行单轴或双向拉伸试验,获得应力/应变曲线、弹性模量、应力松弛、蠕变、极限强度、断裂能等生物力学性能参数。但该试验破坏了角膜的固有弯曲度,忽略了中央与周边角膜厚度的不一致性,其施力方式和角膜正常的生理环境存在很大的差异,影响结果的准确性。Elsheikh等<sup>[10]</sup>针对该试验的不足给出了校正公式,以此减少因角膜的取材、保存和试验环境对试验结果的影响。

Jue等<sup>[5]</sup>首次将角膜膨胀法用于测量角膜的生物力学性能,该试验模拟在正常生理环境下,角膜受大气压、眼压、周围角膜巩膜缘约束作用而达到的一定平衡状态,取附带部分巩膜环的完整角膜,将其固定在一段密闭的圆筒上,向圆筒内注入生理盐水以模拟眼压升高,用激光测位仪或超声技术检测角膜变形,记录角膜在施压过程中眼压与角膜变形的关系。膨胀法克服了轴向拉伸法改变角膜自然形态的不足,得出不同区域角膜的应力、应变、弹性模量;灌注生理盐水模拟眼压升高也较轴向拉伸法更接近于角膜的受力情况。但压力不易控制,加压过程中空气易进入液体影响试验结果<sup>[11]</sup>。

Buzard等<sup>[12]</sup>首先对离体全眼球的角膜进行测量,从视神经给离体的眼球内注入生理盐水,模拟眼压升高。离体眼球的测量试验对角膜影响小,基本保持正常情况下角膜的受力状态并维持角膜形状的完整性,可以观察不同区域、层间角膜的变形、测量不同层间角膜的弹性模量,还可以测量动静态下应力、应变和弹性模量以及水肿角膜的弹性模量<sup>[13]</sup>,但此方法仅可测量变形较小情况下的线性材料性能,可测得角膜的定性变化,但定量测量中尚缺乏可靠性,且设备制作复杂,无法消除巩膜对试验结果的影响。

目前最常用于测量活体角膜生物力学性能的方法为眼反应分析仪。ORA使用一股快速的气流在角膜上产生压力,并利用一个先进的电子光学系统来监视角膜的变形。这种精确的气流会使角膜向内移位,并在此过程中变得扁平,经历第一次压平。第一次压平数秒后,气流关闭,作用于眼球的压力下降,角膜会回到它原来的位置。在回到原位置的过程中,角膜会再一次处在扁平的状态,此为第二次压平。内外两次压平过程中产生两个独立的眼压值 $P_1, P_2$ 。根据这两个值的差异,可以计算角膜的生物力学特性参数。(1)  $IOP_g$ :可重复的模拟Goldmann眼压值, $P_1$ 和 $P_2$ 平均值即为 $IOP_g$ 。根据Goldmann压平眼压计的结果与压平气流压力间的线性校正系数对眼压数据进行校正,类似于传统Goldmann压平眼压计获得的眼压值;(2)  $IOP_{cc}$ :角膜补偿眼压,与其他眼压计测量相比减少了角膜特性的影响。 $IOP_{cc}$ 来自于两个不同压平眼压,公式 $IOP_{cc} = P_2 - kP_1$ , $k$ 是常数 $0.43^{[14]}$ 。比GAT更好地反应了真实眼压;(3) CH:角膜滞后量,是角膜黏性阻力的表现,即角膜吸收或消散能量的能力,是角膜生物力学特性的指标, $CH = P_1 - P_2$ 。CH与CCT有弱相关,与角膜直径、散光量、视力等无关;(4) CRF:角膜阻力因子,反映了角膜整体硬度,也是角膜生物力学特性指标,表示角膜受气流压迫产生形变

时的阻力累积效应:黏性阻力和弹性阻力。 $CRF = P_1 - kP_2$ , $k = 0.7^{[15]}$ ,该参数与CCT, $IOP_g$ ,CH相关,与 $IOP_{cc}$ 无关。眼反应分析仪的应用,为临床医师测量角膜生物力学特性提供了一种便捷的方法。

## 3 角膜生物力学的临床应用

Luce等<sup>[16]</sup>发现在圆锥角膜、LASIK术后、Fuchs角膜营养不良的患者CH值降低,说明角膜吸收空气脉冲的能量降低。如果CH值在正常范围以下,提示有发展为某些角膜疾病的危险因素。在进行近视准分子激光角膜屈光手术时,当激光切削深度限于角膜中央前部基质时,主要表现为中央区变平,产生矫正近视的作用;随着切削深度的增加,角膜抵御眼压的弹性强度下降,生物力学特性改变导致角膜变陡,从而继发圆锥角膜<sup>[17]</sup>。近年兴起的前弹力层下准分子激光角膜磨镶术(sub-Bowman's keratomileusis, SBK)不但具备LASIK术式的快速视力恢复和术后疼痛较轻的优点,同时依据角膜生物力学的特性,兼具了表面切削的特性,此术式中制作的带前弹力层的角膜薄瓣能精确控制在 $90 \sim 110 \mu\text{m}^{[18]}$ ,减少了角膜基质层的切削,减轻了手术对角膜生物力学特性的影响。Pepose等<sup>[19]</sup>发现在屈光手术后角膜CH值降低,不完全是角膜变薄的作用,而是屈光手术改变了角膜黏性和弹性。CH测量对屈光手术前角膜评估和术后随访有重要意义。

CH及CRF值在对比不同屈光手术的优越性上也有良好的预测性。对比分析LASIK和LASEK手术发现,两者术后CH均下降,LASIK切削的角膜瓣与LASEK制瓣相比,没有增加角膜生物力学的改变。术后CH降低值与角膜切削厚度、患者年龄无关<sup>[20]</sup>。对比近视LASIK手术和远视LASIK手术发现,近视屈光手术使CRF和CH降低值比远视手术降低值多,CRF和CH与术前角膜生物力学状态、切削体积和切削层面有关<sup>[21]</sup>。

不仅屈光手术会改变角膜生物力学特性,患者自身的病理改变亦使CH值改变。有研究表明,随着近视度数的增高,患者CCT值(central corneal thickness)无明显变化,但CH值存在下降趋势<sup>[22]</sup>。高度屈光不正患者行屈光手术的手术指针有待进一步探讨,CH对角膜屈光手术术前评估及手术设计有重要参考意义。Congdon等<sup>[23]</sup>发现CH与青光眼患者的视野损害具有相关性,CCT值小和CH值低的青光眼患者有进行性视野缺损,推测由于持久的高眼压引起“角膜重构”,这可能与CCT薄者所测眼压比实际值偏低有关。

但是,ORA测试结果只有中度可靠性,在眼压较高和眼压波动较大的患者中,多次重复测量是必要的<sup>[24]</sup>。CH值用于评估角膜生物力学特性较为稳定,有研究表明,由于配戴隐形眼镜和白内障手术引起的可逆性的角膜水肿没有使CH产生持续明显的降低<sup>[25]</sup>,证明了暂时性或可逆性角膜生理状态的改变不引起CH的明显变化。

综上所述,角膜作为人体的软组织材料,具有黏弹性材料共有的应力-应变曲线、应力-松弛曲线特征及蠕变的特点,具有弹性模量、CH效应及剪切模量等生物力学指标。临床医生越来越重视角膜的生物力学指标与临床的相关性。ORA在目前所用的角膜生物力学测量方法中最方便实用,为临床医师测量角膜生物力学特性提供了一种便捷的方法。虽然目前尚未建立ORA测量值与经典角

膜生物力学参数间的关系,但ORA可测量活体角膜,反映屈光手术后角膜生物力学改变,对比屈光手术,圆锥角膜、青光眼等情况下角膜生物力学性能的变化,具有很大的应用潜力。

#### 参考文献

- 1 Elsbeikh A, Wang D, Brown M, et al. Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Curr Eye Res* 2007;32(1):11-19
- 2 Komai Y, Ushiki T. The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32(8):2244-2258
- 3 Litwin KL, Moreira H, Ohadi C, et al. Changes in corneal curvature at different excimer laser ablative depths. *Am J Ophthalmol* 1991;111(3):382-384
- 4 Seiler T, Matallana M, Sendler S, et al. Does Bowman's layer determine the biomechanical properties of the cornea? *J Refract Corneal Surg* 1992;8(2):139-142
- 5 Jue B, Maurice DM. The mechanical properties of the rabbit and human cornea. *J Biomech* 1986;19(10):847-853
- 6 Elsheikh A, Wang D, Rama P, et al. Experimental assessment of human corneal hysteresis. *Curr Eye Res* 2008;33(3):205-213
- 7 Laiquzzaman M, Bhojwani R, Cunliffe I, et al. Diurnal variation of ocular hysteresis in normal subjects; relevance in clinical context. *Clin Exp Ophthalmol* 2006;34(2):114-118
- 8 Hjortdal JO, Jensen PK. *In vitro* measurement of corneal strain, thickness, and curvature using digital image processing. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73(1):5-11
- 9 Sato M. Study on the strength of the fibrous coat of the human and animal eyeballs. *J Kyoto Pref Med Univ* 1960;67(4):1409-1431
- 10 Elsheikh A, Anderson K. Comparative study of corneal strip extensometry and inflation tests. *J R Soc Interface* 2005;2(3):177-185
- 11 Wan K, Liao K. Measuring mechanical properties of flexible films by a shaft-loaded blister test. *Thin Solid Films* 1999;352(1):167-172
- 12 Buzatd K, Hoeltzel D. Biomechanics of the cornea. *Ophthalmic Technol* 1991;1423(7):70-83
- 13 Hennighausen H, Feldman ST, Bille JF, et al. Anterior-posterior strain

- variation in normally hydrated and swollen rabbit cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(2):253-262
- 14 Medeiros FA, Weinreb RN. Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the ocular response analyzer. *J Glaucoma* 2006;15(5):364-370
  - 15 Kotecha A, Elsheikh A, Roberts CR, et al. Corneal thickness and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(12):5337-5347
  - 16 Luce DA. Determining *in vivo* biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(1):156-162
  - 17 Dupps WJ Jr, Roberts C. Effect of acute biomechanical changes on corneal curvature after photokeratectomy. *J Refract Surg* 2001;17(6):658-669
  - 18 Slade SG. Thin-flap laser-assisted *in situ* keratomileusis. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19(4):325-329
  - 19 Pepose JS, Feigenbaum SK, Qazi MA, et al. Changes in corneal biomechanics and intraocular pressure following LASIK using static, dynamic, and noncontact tonometry. *Am J Ophthalmol* 2007;143(1):39-47
  - 20 Kirwan C, O'Keefe M. Corneal hysteresis using the Reichert ocular response analyzer: findings pre- and post-LASIK and LASEK. *Acta Ophthalmol* 2008;86(2):215-218
  - 21 de Medeiros FW, Sinha-Roy A, Alves MR, et al. Differences in the early biomechanical effects of hyperopic and myopic laser *in situ* keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(6):947-953
  - 22 朱荣刚,王勤美,陈世豪.眼反应分析仪对不同程度近视患者眼角膜滞后差异分析. *眼科新进展* 2010;30(2):158-160
  - 23 Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, et al. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol* 2006;141(5):868-875
  - 24 Xu G, Lam DS, Leung CK. Influence of ocular pulse amplitude on ocular response analyzer measurements. *J Glaucoma* 2011;20(6):344-349
  - 25 Hager A, Loge K, Fullhas MO, et al. Changes in Corneal Hysteresis After Clear Corneal Cataract Surgery. *Am J Ophthalmol* 2007;144(3):341-346