

# 角膜生物力学特性的测量方法研究现状

汪倩<sup>1</sup>, 王琳琳<sup>2</sup>, 张妍<sup>1</sup>, 王淑荣<sup>1</sup>

基金项目: 吉林大学优秀青年教师培养计划(No. 419080500586); 吉林大学白求恩计划项目(No. 470110000520)  
作者单位:<sup>1</sup>(130041)中国吉林省长春市, 吉林大学第二医院眼科;<sup>2</sup>(130033)中国吉林省长春市, 吉林大学中日联谊医院影像医学超声科

作者简介: 汪倩, 在读硕士研究生, 研究方向: 角膜病、屈光手术。  
通讯作者: 王淑荣, 博士, 硕士研究生导师, 副教授, 副主任医师, 研究方向: 角膜病、屈光手术。srwang@jlu.edu.cn  
收稿日期: 2016-06-12 修回日期: 2016-09-05

## Progress on the measurement of corneal biomechanical properties

Qian Wang<sup>1</sup>, Lin-Lin Wang<sup>2</sup>, Yan Zhang<sup>1</sup>, Shu-Rong Wang<sup>1</sup>

Foundation items: Training Plan for Outstanding Young Teachers of Jilin University (No. 419080500586); Bethune Project of Jilin University (No. 470110000520)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, Jilin Province, China; <sup>2</sup>Department of Imaging Medical Ultrasound, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, Jilin Province, China

Correspondence to: Shu-Rong Wang. Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, Jilin Province, China. srwang@jlu.edu.cn

Received: 2016-06-12 Accepted: 2016-09-05

## Abstract

• Cornea is the major refractive components of the eye. As a viscoelastic tissue, cornea exhibits complicated biomechanical properties: non-linear elasticity, anisotropy and viscoelasticity. The biomechanical properties play an important role in keeping the normal structure and function. Changes in biomechanical properties are always earlier than the clinical symptoms. So quantitative measurement of the biomechanical properties benefits the early diagnosis and treatment of diseases. Different methods to measure the biomechanical properties of cornea were reviewed in detail, including classic *ex vivo* destructive tests, commercially available *in vivo* measuring methods and other emerging methods with the potential for clinical application but not validated for *in vivo* measurement. The operating principles, advantages as well as

limitations of these methods were also described.

• KEYWORDS: corneal biomechanics; measurement; ocular response analyzer; corneal visualization Scheimpflug technology

Citation: Wang Q, Wang LL, Zhang Y, et al. Progress on the measurement of corneal biomechanical properties. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(10):1840-1846

## 摘要

角膜是人眼的主要屈光介质。作为一种黏弹性生物组织,角膜具有非线性弹性、黏弹性和各向异性的复杂生物力学特性。角膜的生物力学特性对维持角膜的正常形态及功能具有重要作用。在许多眼部疾病中,角膜生物力学的改变常常早于临床症状的出现。因此对角膜生物力学特性的定量测量有利于疾病的早期诊断和治疗。目前测量角膜生物力学有多种方法,包括经典的体外实验,已应用于临床的在体测量法和其他的一些具有临床应用潜力的在体测量法。各种方法测量原理不同并有其相应的优缺点。

关键词: 角膜生物力学; 测量; 眼反应分析仪; 可视化角膜生物力学分析仪

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.10.13

引用: 汪倩, 王琳琳, 张妍, 等. 角膜生物力学特性的测量方法研究现状. *国际眼科杂志* 2016;16(10):1840-1846

## 0 引言

生物力学概念主要包括生物材料的弹性、黏弹性及各向异性。弹性,即物质在外力作用下发生形变,当去除外力后恢复原来状态的性质。杨氏模量为应力-应变的比值,反映物质刚性。在一定应变范围之内物质的杨氏模量恒定,则该物质具有线弹性,杨氏模量不恒定则具有非线性弹性。角膜作为一种软组织,具有非线性弹性。黏弹性,是指物质对应力的反应兼有固体和黏性液体的双重特性。角膜内含有大量水分决定角膜具有黏弹性。黏弹性主要包括粘滞性、应力松弛和蠕变。粘滞性是指物质在受到外部剪切力作用时发生形变,其内部产生对形变的抵抗,并以内摩擦的形式表现出来。具有黏弹性的物质,受到应力形变后会有力学能量的损失,滞后性即为这个过程中所丢失的力学能量。各向异性,亦称“非均质性”,即物质在不同的方向测得的性能数值不同。由于角膜内部胶原纤维直径、纤维数量及交织程度分布不均匀,且胶原纤维板层按1~2个首选方向分布并非随机均匀排列,所以角膜具有各向异性。

角膜结构的微小变化即能引起明显的相应的生物力学特性改变。因此测量角膜生物力学特性有利于早期诊断和治疗一些改变了角膜结构的疾病,例如角膜扩张、圆锥角膜等<sup>[1]</sup>。同时,角膜生物力学特性的测量有利于对某些临床治疗的疗效进行评估,如屈光矫正术和角膜交联治疗<sup>[2]</sup>。屈光矫正术前危险性评估和术前圆锥角膜及潜在角膜扩张的筛查是其另一潜在应用。除此之外,角膜生物力学特性对眼内压的测量有显著影响,因此对于角膜生物力学特性的评估可以提高眼内压测量的准确性<sup>[3]</sup>。基于以上原因,近些年定量测量角膜生物力学特性成为眼科领域的研究热点之一。角膜生物力学的测量方法分为离体测量和在体测量两大类。许多具有临床应用潜力的新兴测量方法正处于快速发展之中,比如光学相干断层成像法、布里渊光学显微镜、超声弹性成像法、光学相干弹性成像法和电子散斑干涉法。然而,目前仅有眼反应分析仪和可视化角膜生物力学分析仪两种仪器可以用于临床进行角膜生物力学的在体测量。

## 1 离体测量

**1.1 轴向拉伸试验轴** 轴向拉伸试验是离体测量角膜生物力学方法中最经典和最常用的方法。将离体的角膜水平或垂直的切割为宽度一致的长条状测量样本,用机械夹将其固定于轴向拉伸仪上,在特定的湿度及温度条件下进行拉伸试验,通过监测角膜的形变获得角膜的弹性模量、应力-应变曲线和应力松弛等生物力学特性<sup>[4]</sup>。该测量方法能够测量应力平衡或者动态情况等不同荷载形式下的一系列角膜生物力学特性<sup>[5]</sup>。然而,轴向拉伸试验是一种有创的测量方法,它破坏了纤维的原本走形和角膜的完整性,将原本具有曲度的测量样本拉直,改变了角膜原本的弯曲度,且忽略了角膜中心区和边缘区的厚度差异,影响了测量的准确性和可重复性<sup>[6]</sup>。Hoeltzel等<sup>[7]</sup>运用此法分别测量了牛、兔和人的角膜生物力学特性。Andreassen等<sup>[8]</sup>发现在相同的应力条件下,与正常角膜相比,圆锥角膜的应变值更高。Elsheikh等<sup>[4]</sup>针对本方法的不足提出了校正公式,经过校正后,轴向拉伸试验的测量结果与膨胀试验的结果具有了较好的一致性。

**1.2 角膜膨胀试验** 角膜膨胀试验是另一种代表性的离体测量方法。

**1.2.1 基于薄壳理论的简单离体角膜膨胀试验** 取下附带部分巩膜缘的完整角膜,将其固定于前房模拟器上,向前房模拟器中注入盐水来模拟眼内压,通过激光束或者超声装置等非接触的光电设备来测量连续变化压力下的角膜形变<sup>[9]</sup>。并基于薄壳理论,设定角膜为球形结构、厚度均匀且具有均质性的生物力学特性,通过分析试验过程中角膜形变和压力的关系,推导出角膜的生物力学特性。该方法对完整角膜进行测量,保持了角膜组织结构的完整性,弥补了轴向拉伸试验的不足,使其具有更好的可重复性和可靠性。但基于薄壳理论的角膜球形结构与均质性的角膜生物力学特性假设降低了测量结果的准确性,限制了其进一步应用。Elsheikh等<sup>[9]</sup>运用此方法分别测量了猪和人的角膜生物力学。

**1.2.2 基于逆向建模技术的离体角膜膨胀试验** 通过高

分辨率相机等设备捕获角膜表面各个监测点在膨胀试验过程中的形变,应用逆向建模技术构建具有个性化几何特征的角膜有限元生物力学模型,模拟角膜在眼内压作用下的形变过程,通过反复迭代运算获得角膜组织本构参量的最优化结果,这种测量方法考虑了角膜的各向异性,与基于薄壳理论的简单离体角膜膨胀试验相比,测量结果具有更好的精确度和可重复性。然而,即使是对完整的角膜进行测量,由于在测量过程中约束了角膜缘,限制了角膜缘的形变,所以本试验并不能完全的模拟出角膜的在体状态,影响了测量结果的准确性<sup>[5]</sup>。

**1.2.3 离体全眼球膨胀试验** 获得完整的眼球,去除眼内容物,从视神经向眼球内注入生理盐水,模拟眼压升高,用超声弹性显微镜、全息干涉、散斑干涉、激光共焦显微镜等方法测量不同眼压作用下角膜的形变,分析获得角膜的生物力学特性。该方法基本上保持了正常情况下角膜的受力状态并维持了角膜形状的完整性,是相对最接近角膜生理状态的测量方法,测量结果更加精确,但该试验测量设备制作复杂,数据繁杂,分析耗时,且需要进一步解决在测量过程中提供接近生理状态的眼球支撑方式和消除巩膜对试验结果的影响等难题。Hjoldal<sup>[10]</sup>应用此方法对角膜不同区域的生物力学特性进行了测量,发现在相同应力下,在经线方向上杨氏模量最大的是角膜中央区 and 旁中央区,而纬线方向上弹性模量最大的则为边缘区。

## 2 在体测量

**2.1 眼反应分析仪** 眼反应分析仪(ocular response analyzer, ORA)是最早应用于临床的在体测量角膜生物力学的仪器。基于非接触的双向压平原理,ORA不仅可以测量角膜生物力学特性,同时还可以测量眼内压(intraocular pressure, IOP)<sup>[11]</sup>。ORA由一个空气泵和一个光电系统所构成。其中空气泵可以发射出经精确计量的空气脉冲,光电系统包括一个红外线发射器、一个光密度测量仪和一个压力传感器。在测量过程中,红外线发射器向角膜投射红外线,光密度测量仪测量经角膜反射的反射光的密度。首先空气泵向角膜投射精确计量的空气脉冲,引起角膜向内运动。在向内运动过程中,角膜会经历第一次的压平(P1),此时反射光密度会达到其最大值。随后空气脉冲压力减小,角膜将从最大凹陷状态回复到自然状态,在此过程中角膜会经历其第二次压平(P2)。两次压平的间隔时间约为20ms。光电系统会监测整个测量过程并记录下两次压平时分别所对应的压力值(P1, P2)。角膜的黏弹性会使这两个压力值不同<sup>[12]</sup>。

ORA提供了角膜滞后量(corneal hysteresis, CH)和角膜阻力因子(corneal resistance factor, CRF)两个角膜生物力学参数。其中CH是两个压力的差值( $CH = P1 - P2$ ),主要反映角膜的粘性特征,即角膜组织吸收和损耗能量的能力。CRF由公式( $P1 - kP2$ )计算得出,其中k为一个经验常数,通过对P1、P2和角膜中心厚度(central corneal thickness, CCT)之间关系的经验性分析得出。CRF主要反映了角膜组织的弹性特征,代表了角膜组织对施加的外力的抵抗力之和。CH和CRF均为经验性参数,尚未

建立与杨氏模量、柏松比等经典物理参数的直接联系,因此,这种测量方法的可靠性受到部分研究者的质疑<sup>[13]</sup>。CH和CRF均与CCT呈显著的正相关,与年龄、眼轴长度和角膜曲率呈负相关,并且CH和CRF的测量结果还受到IOP、角膜温度、屈光不正和病理改变的影响<sup>[3,14-18]</sup>。尽管在正常角膜中CH和CRF测量结果的变化范围较广,但它们仍有助于正常角膜与青光眼、圆锥角膜等病变角膜的区分。一些研究者报道了与正常角膜相比,CH和CRF在不同亚型的青光眼中显著降低<sup>[19-20]</sup>。部分研究者发现与正常角膜相比,圆锥角膜的CH和CRF值明显降低,且CH和CRF值与圆锥角膜的严重程度相关<sup>[21]</sup>。除此之外,CH和CRF在其他的一些病理改变下也显著降低,比如糖尿病<sup>[22]</sup>、风湿性关节炎<sup>[23]</sup>、甲状腺相关性眼病<sup>[24-25]</sup>、酒渣鼻性眼病<sup>[26]</sup>、眼睑松软综合征<sup>[27]</sup>、富克斯角膜营养不良<sup>[28]</sup>和屈光矫正术后<sup>[29-31]</sup>。

除了CH和CRF,ORA同时还测量Goldmann相关眼压(Goldmann intraocular pressure, IOP<sub>c</sub>)和角膜补偿眼压(corneal-compensated intraocular pressure, IOP<sub>cc</sub>)两个眼内压参数。IOP<sub>c</sub>是P1和P2的平均值,其测量值与Goldmann压平眼压计的测量值近似。IOP<sub>cc</sub>是通过计算得出的校正眼压值,与Goldmann压平眼压计测量值相比,其受角膜厚度等角膜特性的影响较小<sup>[32]</sup>。

对于可疑性圆锥角膜,仅凭CH和CRF确诊是完全不够的,因此ORA制造商通过分析测量过程中的ORA应答曲线波形,提出了37个新的测量参数,如应答曲线的曲线下面积、上升和下降斜率、顶点纵横比等。制造商并未对新参数进行明确的解释,只是给出了大致思路,如:曲线下面积与角膜经历从凸状到凹状或从凹状到凸状的时间成正相关,曲线下面积越小,代表角膜变化速度越快,说明角膜阻尼越小;曲线顶点的粗糙度与测量的噪音成正相关,顶点粗糙度值越低,表征位移越小,角膜越光滑,顶点粗糙度值越高,角膜越不光滑。尚未有研究表明这些新的测量参数与生物力学参数有确切关系,其准确性及临床应用价值有待进一步研究。Mikielewicz等<sup>[33]</sup>通过比较正常角膜和圆锥角膜的42个新参数,发现其中的12个具有区分正常角膜和早期圆锥角膜的能力。Hallahan等<sup>[34]</sup>提出了自定义的新参数,并发现其对于圆锥角膜的诊断有较高的精确度。Goebels等<sup>[35]</sup>界定了一些新参数的阈值,用于圆锥角膜分级。Trivizki等<sup>[36]</sup>研究发现信号曲线第二峰下面积可以用以区分中高度规则散光、不规则散光和正常角膜。

**2.2 可视化角膜生物力学分析仪** 可视化角膜生物力学分析仪(corneal visualization Scheimpflug technology, Corvis ST)是另一个已用于临床的可在体测量角膜生物力学特性的仪器。它主要采用了气冲冲压技术、高速Scheimpflug相机和可视化的Scheimpflug技术。在测量过程中,经精确计量的空气脉冲投射到角膜表面,引起角膜形变,该过程分为三个时期。从测量开始时角膜处于自然曲率状态到角膜向内的凹陷状态这一过程为内向运动期,在此过程中,角膜会经历第一次压平状态。随后角膜达到最大压陷状态,此时会有一个短暂的振荡期。由

于角膜的黏弹性,角膜会从最大压陷状态回复到其自然状态,这是第三个时期即外向运动期,在此过程中角膜会经历第二次压平状态。高速Scheimpflug相机捕获了角膜横断面的形变,其水平扫描深度达到8.5mm,随后整个形变过程慢动作显示在控制面板上。高速Scheimpflug相机可达到每秒4330帧的采集速度,由于整个测量过程耗时约30ms,因此最终可采集到140张的角膜形变过程中的断层图像。该设备实时动态记录了角膜形变的全过程并通过直接分析获得了角膜生物力学特性<sup>[37]</sup>。

Corvis ST主要测量了以下的角膜生物力学参数:两次压平状态所分别对应的压平时间(第一/第二压平时间)、压平长度(第一/第二压平长度)和压平速率(第一/第二压平速率),及最大压陷状态所对应的最大形变幅度、最大压陷屈膝峰间距和最大压陷时间<sup>[15]</sup>。此外,Corvis ST还测量了角膜中心厚度,以及依据第一压平时间与IOP间的相关性计算出了相应的IOP。一些研究报道了Corvis ST的某些参数具有良好的可重复性和再现性,比如IOP、CCT、最大形变幅度和第一压平时间,其中CCT的可重复性最佳<sup>[38-40]</sup>。某些参数的测量也受到IOP<sup>[41]</sup>、年龄<sup>[42]</sup>以及青光眼、糖尿病等疾病及屈光手术的影响<sup>[29,43]</sup>。Tian等<sup>[44]</sup>提出了在正常角膜和圆锥角膜中具有显著差异的一些新参数,如最大内向运动速率、最大外向运动速率、最大形变面积和最大凹陷曲率。Tian等<sup>[45]</sup>报道了在正常角膜和初期的开角型青光眼中,第一压平速率、第二压平时间、峰间距及最大压陷幅度等参数具有明显差异,因而有利于青光眼的筛查及治疗。Lee等<sup>[46]</sup>发现外向运动的平均速率、第一/第二压平速率、峰间距及最大压陷时间在正常角膜和青光眼中具有显著差异,且最大压陷时间与青光眼的严重程度相关。而Perez-Rico等<sup>[22]</sup>发现最大形变幅度、第一/第二压平时间及第一压平速率对于区分经治疗控制的糖尿病的角膜、未控制的糖尿病的角膜及正常角膜具有重要意义。

该测量方法的局限之处在于它只记录了角膜横断面的形变,而忽略了其他方向上的形变。尤其是圆锥角膜和角膜屈光术后,角膜的运动方向发生改变,在测量其形变过程时,该方法欠佳<sup>[47]</sup>。Ail等<sup>[48]</sup>发现大多数Corvis ST生物力学参数在正常角膜和圆锥角膜中存在显著统计学差异,但各参数组间存在比较高的重叠区间,限制了Corvis ST在圆锥角膜临床诊断中的应用。

### 3 光学相干断层成像技术

光学相干断层成像技术(optical coherence tomography, OCT)是一种新兴的生物力学特性测量方法,主要基于弱相干光干涉原理,获得角膜横断面的二维或三维成像,且其具有较高的空间分辨率和时间分辨率<sup>[49]</sup>。由于角膜的不同结构对入射光的反射能力不同,该方法通过测量反射光的光强度和分析其与参照光间的延迟时间,来确定角膜组织的不同结构及其相应深度<sup>[50]</sup>。随后通过特殊计算处理,以伪彩形式显示角膜组织的断层结构。随着OCT技术的快速发展,OCT现已可以测量纳米数量级的角膜位移和测量角膜中的低振幅波的传播<sup>[51]</sup>。

表 1 离体测量法的比较

离体测量	原理	优点	缺点
轴向拉伸试验	将离体角膜切割为长条状,固定于轴向拉伸仪上进行轴向拉伸试验,监测角膜形变。	可测量不同荷载形式下的角膜生物力学特性。	破坏角膜完整性和纤维走行,改变角膜弯曲度,忽略角膜中心区和边缘区厚度差异,影响测量准确性和可重复性。
角膜膨胀试验	离体完整角膜固定于前房模拟器,注入盐水模拟眼内压,光电设备测量角膜形变,基于薄壳理论推导角膜生物力学特性。应用逆向建模技术构建具有个性化几何特征的角膜有限元生物力学模型,反复迭代运算获得角膜组织本构参量的最优优化结果。	保持了角膜组织结构的完整性,测量简便,计算简单。	基于薄壳理论的角膜球形结构与均质性的角膜生物力学特性假设降低了测量结果的准确性。
	基于逆向建模技术的离体角膜膨胀试验	考虑了角膜的各向异性,测量结果具有更好的精确度和可重复性。	测量中约束了角膜缘,不能完全模拟角膜在体状态。
	离体全眼球膨胀试验	最接近角膜生理状态的测量方法,测量结果更加精确。	测量设备制作复杂,数据繁杂,分析耗时,难以消除巩膜对试验结果的影响。

表 2 在体测量法的比较

在体测量	原理	优点	缺点
ORA	非接触的双向压平原理,光电系统监测记录两次压平对应的压力值。	非接触性及非破坏性测量,已用于临床,同时可测眼内压。	CH 和 CRF 均为经验性参数,尚未建立与经典物理参数的直接联系,降低了可信度。
Corvis ST	非接触双向压平原理,高速 Scheimpflug 相机记录形变全过程。	实时动态记录角膜形变全过程,数据采集频率高,测量参数多。	只记录了角膜横断面的形变,忽略了其他方向上的形变。
OCT	基于弱相干光干涉原理,获得角膜横断面的二维或三维成像。	快速实时测量,空间分辨率及时间分辨率高,可测量纳米数量级的角膜位移。	分析散射光强度只考虑了单次背向散射光,未包含多次散射光,需进一步完善理论基础。
布里渊光学显微镜	基于布里渊散射光谱,测量散射光频移,确定角膜弹性特征。	可测量角膜的弹性模量,空间分辨率及敏感性较高。	探测布里渊散射信号的信噪比低,成像测量时间过长。
超声弹性成像	依赖负荷方式激励角膜,引起角膜形变,超声测量及成像。	实时定量测量角膜弹性特性。	空间分辨率相对较低,一般为数十或数百微米。
OCE	依赖负荷方式激发角膜形变,OCT 成像系统测量角膜形变。	分辨率高,可达纳米量级,可对较小形变量进行测量。	需进一步完善简化的角膜模型,提升位移估算及弹性模量计算的精确度。
ESPI	激光散斑的可视化原理,通过干涉散斑场相关条纹来检测双光束波前后间相位变化。	测量简便,可实时测量,测量精确度高,可达微米量级,测量范围广,可全角膜测量,检测结果易于储存。	过大的形变将导致散斑之间丧失相关性,降低条纹可见度。

注:ORA: ocular response analyzer,眼反应分析仪;CH: corneal hysteresis,角膜滞后量;CRF: corneal resistance factor,角膜阻力因子;Corvis ST: corneal visualization Scheimpflug technology,可视化角膜生物力学分析仪;OCT: optical coherence tomography,光学相干断层成像技术;OCE: optical coherence elastography,光学相干弹性成像技术;ESPI: electronic speckle pattern interferometry,电子散斑干涉。

#### 4 布里渊光学显微镜

布里渊光学显微镜是一项非接触性的基于布里渊散射光谱并以 3D 形式对角膜内部的黏弹性进行成像的创新技术。它可以测量角膜不同深度下的弹性模量,并具有较高的空间分辨率及敏感性<sup>[52]</sup>。布里渊光散射本质是角膜组织中入射光与声频声子的相互作用,由于声频声子的传播速度与角膜的力学特性相关,所以可以通过测量散射光的频移来确定角膜的弹性特征。布里渊光学显微镜由一个高分辨率的布里渊光谱仪和一个共聚焦显微镜组成,其中布里渊光谱仪用于测量布里渊散射光的频移,共聚焦

显微镜用于角膜的弹性成像。布里渊光学显微镜现已成功用于体外测量和人眼角膜的在体测量,展现了其在临床诊断及治疗中的应用潜力,例如对圆锥角膜及角膜扩张的早期诊断<sup>[53]</sup>和对角膜交联治疗后的疗效评估<sup>[54-55]</sup>。然而,目前的一些技术难题限制了布里渊光学显微镜在临床中的应用。一个是目前布里渊扫描仪的分辨率达不到从其他散射光如米尔散射及瑞利散射光中完全精确地分离出布里渊散射光的要求。另一个是由于需要达到一定深度的扫描,所以测量时间相对较长<sup>[56-58]</sup>。

## 5 弹性成像

弹性成像技术是另一个新兴的角膜生物力学特性的测量技术。其测量过程通常包括两步,首先施加一个激励于角膜上,引起角膜的形变,其后测量角膜对于该激励的应答反应。施加于角膜的激励可以由机械力、声辐射力或激光脉冲器等产生。应用于眼科领域的弹性测量及成像技术主要是超声弹性成像和光学相干弹性成像<sup>[50]</sup>。弹性成像技术在临床的其他领域也有广泛的应用,如乳房肿物、动脉粥样硬化及肝纤维化等疾病的诊断<sup>[59]</sup>。

**5.1 超声弹性成像** 超声弹性成像技术是通过对外部或者内部的激励,引起角膜产生形变,并应用超声测量成像方法直接测量角膜的弹性特征并对其进行成像。超音速剪切波成像(supersonic shear imaging, SSI)和超声弹性显微镜是目前在眼科领域最常用的两种超声弹性成像技术。SSI的测量原理是利用超声波辐射力激励角膜,在角膜内产生剪切波,并利用超高速的超声扫描仪记录剪切波的传播并对其进行成像。由于剪切波传播速度与杨氏模量直接相关,所以通过测量剪切波的传播速度,SSI可以实现对角膜弹性特征的实时定量测量并绘制相应的实时角膜弹性图<sup>[60]</sup>。基于此测量方法,Tanter等<sup>[2]</sup>实现了对完整的猪角膜的弹性特征的实时定量测量及成像;Nguyen等<sup>[60]</sup>和Touboul等<sup>[61]</sup>监视了角膜胶原交联治疗后的弹性特性的改变;Deffieux等<sup>[62]</sup>通过特殊的信号处理,实时定量测量了剪切弹性模量及其离散度。而应用超声弹性显微镜,Hollman等<sup>[63]</sup>测量了完整的牛眼角膜的不同深度的应力,并发现角膜的弹性分布具有非均匀性。通过测量由超声波辐射力引起的角膜内的兰姆波的传播速度,研究者定量地测得了角膜的弹性和粘性特性<sup>[64]</sup>。Mikula等<sup>[65]</sup>应用声辐射力弹性显微镜,测量了角膜不同区域的生物力学特性,并发现其与所在部位的纤维板的密度密切相关。Beshtawi等<sup>[6,66]</sup>应用扫描光学显微镜,比较了不同角膜胶原交联方案治疗后的角膜生物力学特性的改变。

超声弹性成像技术的空间分辨率相对较低,一般为数十或数百微米,因而在测量过程中常需要被测物发生相对较大的形变,此特点削弱了其在临床应用中的潜力。

**5.2 光学相干弹性成像技术** 光学相干弹性成像技术(optical coherence elastography, OCE)是基于OCT的另一个新兴的非侵入性的弹性成像技术,它能够定量测量角膜的弹性特性<sup>[58]</sup>。OCE通过测量由外部或者内部的激励所引起的角膜纵向振动、剪切波传播速度或表面波传播速度来获得角膜的弹性特性<sup>[67]</sup>。基于OCT的固有优点,OCE可以达到纳米量级的分辨率,因而可以对较小的形变量进行测量,并对角膜弹性特性进行高分辨率成像,此特点弥补了分辨率相对较低的超声弹性成像技术的不足<sup>[57]</sup>。根据激励方式的不同,OCE可以分为静态的光学相干弹性成像技术和动态的光学相干弹性成像技术<sup>[59]</sup>。静态OCE是由外部激励引起角膜形变,通常是由静态压缩等机械力引起。而动态OCE,则是由声辐射力等各种波形引起角膜内部产生动态负荷,从而引起角膜内部的振荡和形变<sup>[68-69]</sup>。

应用剪切波光学相干弹性成像技术,Wang等<sup>[51,57]</sup>通过测量弹性波群的传播速率,定量测量了角膜不同深度的生物力学特性。离体的猪角膜的静态的三维弹性成像也已有报道<sup>[70]</sup>。Song等<sup>[68]</sup>通过测量剪切波的传播速度,精

确绘制了剪切模量图。Qi等<sup>[67,69]</sup>通过测量由声辐射力引起的角膜位移,定量测量了弹性特性和杨氏模量。Manapuram等<sup>[71]</sup>和Dorrnsoro等<sup>[72]</sup>展现了OCE在体测量生物力学特性的可行性。

## 6 电子散斑干涉

电子散斑干涉(electronic speckle pattern interferometry, ESPI)技术是一种基于激光散斑的可视化原理的非接触式的全场实时测量成像技术。当激光照射到光学上粗糙的表面时就会产生激光散斑。在测量过程中,一束激光被投射到被检测物体的表面,反射光与参考光束发生干涉,在被测物体表面形成干涉图<sup>[1]</sup>。当被测物体发生形变时,被测物表面的干涉条纹会随之发生变化,且这些变化表征了被测物体表面的位移、形变信息。使用摄像机捕获这些干涉图,通过数值计算,这些干涉信息将转化为表面位移量,经过进一步的计算处理,最终转化为杨氏模量、应变密度等传统力学参数。与其他测量方法相比,ESPI具有测量简便、实时测量、测量范围广可进行全角膜测量、测量精确度高可达到微米量级和检测结果以数字形式储存易于保存等优点。

对角膜生物力学特性的测量有利于更好地认识、理解角膜的生理及病理状态,也有利于疾病的早期诊断和治疗。目前已有多种测量角膜生物力学的方法,但是尚无一种方法可以全面反映角膜的生物力学特性。每种测量技术及方法的原理不同并有其各自的优点及缺点见表1,2。如何准确地在体测量角膜生物力学特性在临床中仍是一大挑战。研发出能精确地在体测量角膜生物力学特性的新技术新方法和提出界定角膜生物力学特性的新参数将是眼科领域新的研究方向。

### 参考文献

- 1 Pinero DP, Alcon N. Corneal biomechanics: a review. *Clin Exp Optom* 2015;98(2):107-116
- 2 Tanter M, Touboul D, Gennisson JL, et al. High-resolution quantitative imaging of cornea elasticity using supersonic shear imaging. *IEEE Trans Med Imaging* 2009;28(12):1881-1893
- 3 Kotecha A, Russell RA, Sinapis A, et al. Biomechanical parameters of the cornea measured with the Ocular Response Analyzer in normal eyes. *BMC Ophthalmol* 2014;14:11
- 4 Elsheikh A, Anderson K. Comparative study of corneal strip extensometry and inflation tests. *J R Soc Interface* 2005;2(3):177-185
- 5 Ruberti JW, Roy AS, Roberts CJ. Corneal biomechanics and biomaterials. *Annu Rev Biomed Eng* 2011;13:269-295
- 6 Beshtawi IM, Akhtar R, Hillarby MC, et al. Biomechanical properties of human corneas following low- and high-intensity collagen cross-linking determined with scanning acoustic microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(8):5273-5280
- 7 Hoeltzel DA, Altman P, Buzard K, et al. Strip extensometry for comparison of the mechanical response of bovine, rabbit, and human corneas. *J Biomech Eng* 1992;114(2):202-215
- 8 Andreassen TT, Simonsen AH, Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res* 1980;31(4):435-441
- 9 Elsheikh A, Alhasso D, Rama P. Biomechanical properties of human and porcine corneas. *Exp Eye Res* 2008;86(5):783-790
- 10 Hjortdal JO. Regional elastic performance of the human cornea. *J Biomech* 1996;29(7):931-942
- 11 Okafor KC, Brandt JD. Measuring intraocular pressure. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26(2):103-109
- 12 Bueno-Gimeno I, Espana-Gregori E, Gene-Sampedro A, et al. Relationship among corneal biomechanics, refractive error, and axial

length. *Optom Vis Sci* 2014;91(5):507–513

13 Terai N, Raiskup F, Hausteim M, et al. Identification of biomechanical properties of the cornea: the ocular response analyzer. *Curr Eye Res* 2012;37(7):553–562

14 Tao C, Han Z, Sun Y, et al. Corneal hysteresis with intraocular pressure of a wide range: a test on porcine eyes. *J Refract Surg* 2013;29(12):850–854

15 Huseynova T, Waring GO, Roberts C, et al. Corneal biomechanics as a function of intraocular pressure and pachymetry by dynamic infrared signal and Scheimpflug imaging analysis in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 2014;157(4):885–893

16 Akova-Budak B, Kivanc SA. Does corneal hysteresis correlate with endothelial cell density? *Med Sci Monit* 2015;21:1460–1463

17 Strobbe E, Cellini M, Barbaresi U, et al. Influence of age and gender on corneal biomechanical properties in a healthy Italian population. *Cornea* 2014;33(9):968–972

18 McMonnies CW. Assessing corneal hysteresis using the Ocular Response Analyzer. *Optom Vis Sci* 2012;89(3):E343–349

19 Shin J, Lee JW, Kim EA, et al. The effect of corneal biomechanical properties on rebound tonometer in patients with normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2015;159(1):144–154

20 Ozkok A, Tamcelik N, Ozdamar A, et al. Corneal viscoelastic differences between pseudoexfoliative glaucoma and primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2013;22(9):740–745

21 Viswanathan D, Kumar NL, Males JJ, et al. Relationship of structural characteristics to biomechanical profile in normal, keratoconic, and crosslinked eyes. *Cornea* 2015;34(7):791–796

22 Perez-Rico C, Gutierrez-Ortiz C, Gonzalez-Mesa A, et al. Effect of diabetes mellitus on Corvis ST measurement process. *Acta Ophthalmol* 2015;93(3):e193–198

23 Can ME, Erten S, Can GD, et al. Corneal biomechanical properties in rheumatoid arthritis. *Eye Contact Lens* 2015;41(6):382–385

24 Karabulut GO, Kaynak P, Altan C, et al. Corneal biomechanical properties in thyroid eye disease. *Kaohsiung J Med Sci* 2014;30(6):299–304

25 Moghimi S, Safizadeh M, Mazloumi M, et al. Evaluation of corneal biomechanical properties in patients with thyroid eye disease using ocular response analyzer. *J Glaucoma* 2016;25(3):269–273

26 Yildirim Y, Olcucu O, Agca A, et al. Topographic and biomechanical evaluation of corneas in patients with ocular rosacea. *Cornea* 2015;34(3):313–317

27 Muniesa M, March A, Sanchez-de-la-Torre M, et al. Corneal biomechanical properties in floppy eyelid syndrome. *Cornea* 2015;34(5):521–524

28 KalkanAkçay E, Akçay M, Uysal BS, et al. Impaired corneal biomechanical properties and the prevalence of keratoconus in mitral valve prolapse. *J Ophthalmol* 2014;2014:402193

29 Pedersen IB, Bak-Nielsen S, Vestergaard AH, et al. Corneal biomechanical properties after LASIK, ReLex flex, and ReLex smile by Scheimpflug-based dynamic tonometry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;52(8):1329–1335

30 Shah S, Laiquzzaman M, Yeung I, et al. The use of the ocular response analyzer to determine corneal hysteresis in eyes before and after excimer laser refractive surgery. *Cont Lens Anterior Eye* 2009;32(3):123–128

31 Wang D, Liu M, Chen Y, et al. Differences in the corneal biomechanical changes after SMILE and LASIK. *J Refract Surg* 2014;30(10):702–707

32 Razeghinejad MR, Salouti R, Khalili MR. Intraocular pressure measurements by three different tonometers in children with Aphakic glaucoma and a thick cornea. *Iran J Med Sci* 2014;39(1):11–19

33 Mikieliewicz M, Kotliar K, Barraquer RI, et al. Air-pulse corneal

applanation signal curve parameters for the characterisation of keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2011;95(6):793–798

34 Hallahan KM, Sinha Roy A, Ambrosio R, et al. Discriminant value of custom ocular response analyzer waveform derivatives in keratoconus. *Ophthalmology* 2014;121(2):459–468

35 Goebels S, Eppig T, Wagenpfeil S, et al. Staging of keratoconus indices regarding tomography, topography, and biomechanical measurements. *Am J Ophthalmol* 2015;159(4):733–738

36 Trivizki O, Shahar J, Levinger S, et al. Air-pulse corneal applanation signal curve parameters for characterization of astigmatic corneas. *Cornea* 2014;33(7):721–725

37 Hassan Z, Modis L, Szalai E, et al. Examination of ocular biomechanics with a new Scheimpflug technology after corneal refractive surgery. *Cont Lens Anterior Eye* 2014;37(5):337–341

38 Hong J, Yu Z, Jiang C, et al. Corvis ST tonometer for measuring postoperative IOP in LASIK patients. *Optom Vis Sci* 2015;92(5):589–595

39 Mastropasqua L, Calienno R, Lanzini M, et al. Evaluation of corneal biomechanical properties modification after small incision lenticule extraction using Scheimpflug-based noncontact tonometer. *Biomed Res Int* 2014;2014:290619

40 Bak-Nielsen S, Pedersen IB, Ivarsen A, et al. Repeatability, reproducibility, and age dependency of dynamic Scheimpflug-based pneumotonometer and its correlation with a dynamic bidirectional pneumotometry device. *Cornea* 2015;34(1):71–77

41 Bao F, Deng M, Wang Q, et al. Evaluation of the relationship of corneal biomechanical metrics with physical intraocular pressure and central corneal thickness in ex vivo rabbit eye globes. *Exp Eye Res* 2015;137:11–17

42 Valbon BF, Ambrosio R, Fontes BM, et al. Effects of age on corneal deformation by non-contact tonometry integrated with an ultra-high-speed (UHS) Scheimpflug camera. *Arq Bras Oftalmol* 2013;76(4):229–232

43 Frings A, Linke SJ, Bauer EL, et al. Effects of laser in situ keratomileusis (LASIK) on corneal biomechanical measurements with the Corvis ST tonometer. *Clin Ophthalmol* 2015;9:305–311

44 Tian L, Ko MW, Wang LK, et al. Assessment of ocular biomechanics using dynamic ultra high-speed Scheimpflug imaging in keratoconic and normal eyes. *J Refract Surg* 2014;30(11):785–791

45 Tian L, Wang D, Wu Y, et al. Corneal biomechanical characteristics measured by the CorVis Scheimpflug technology in eyes with primary open-angle glaucoma and normal eyes. *Acta Ophthalmol* 2016;94(5):e317–324

46 Lee R, Chang RT, Wong IY, et al. Novel parameter of corneal biomechanics that differentiate normals from glaucoma. *J Glaucoma* 2016;25(6):e603–609

47 Tejwani S, Shetty R, Kurien M, et al. Biomechanics of the cornea evaluated by spectral analysis of waveforms from ocular response analyzer and Corvis-ST. *PLoS One* 2014;9(8):e97591

48 Ali NQ, Patel DV, McGhee CN. Biomechanical responses of healthy and keratoconic corneas measured using a noncontact scheimpflug-based tonometer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(6):3651–3659

49 Roy AS, Shetty R, Kummelil MK. Keratoconus: a biomechanical perspective on loss of corneal stiffness. *Indian J Ophthalmol* 2013;61(8):392–393

50 Li J, Wang S, Manapuram RK, et al. Dynamic optical coherence tomography measurements of elastic wave propagation in tissue-mimicking phantoms and mouse cornea in vivo. *J Biomed Opt* 2013;18(12):121503

51 Wang S, Larin KV. Shear wave imaging optical coherence tomography (SWI-OCT) for ocular tissue biomechanics. *Opt Lett* 2014;39(1):41–44

52 Garcia-Porta N, Fernandes P, Queiros A, et al. Corneal biomechanical properties in different ocular conditions and new

measurement techniques. *ISRN Ophthalmol* 2014;2014:724546

- 53 Scarcelli G, Besner S, Pineda R, et al. Biomechanical characterization of keratoconus corneas *ex vivo* with Brillouin microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(7):4490-4495
- 54 Scarcelli G, Kling S, Quijano E, et al. Brillouin microscopy of collagen crosslinking: noncontact depth-dependent analysis of corneal elastic modulus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(2):1418-1425
- 55 Scarcelli G, Pineda R, Yun SH. Brillouin optical microscopy for corneal biomechanics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(1):185-190
- 56 Scarcelli G, Yun SH. *In vivo* Brillouin optical microscopy of the human eye. *Opt Express* 2012;20(8):9197-9202
- 57 Wang S, Larin KV. Noncontact depth-resolved micro-scale optical coherence elastography of the cornea. *Biomed Opt Express* 2014;5(11):3807-3821
- 58 Wang S, Aglyamov S, Karpiouk A, et al. Assessing the mechanical properties of tissue - mimicking phantoms at different depths as an approach to measure biomechanical gradient of crystalline lens. *Biomedical Optics Express* 2013;4(12):2769
- 59 Liang X, Crecea V, Boppart SA. Dynamic optical coherence elastography: a review. *J Innov Opt Health Sci* 2010;3(4):221-233
- 60 Nguyen TM, Aubry JF, Touboul D, et al. Monitoring of cornea elastic properties changes during UV - A/riboflavin - induced corneal collagen cross-linking using supersonic shear wave imaging: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(9):5948-5954
- 61 Touboul D, Gennisson JL, Nguyen TM, et al. Supersonic shear wave elastography for the *in vivo* evaluation of transepithelial corneal collagen cross-linking. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(3):1976-1984
- 62 Deffieux T, Montaldo G, Tanter M, et al. Shear wave spectroscopy for *in vivo* quantification of human soft tissues visco-elasticity. *IEEE Trans Med Imaging* 2009;28(3):313-322
- 63 Hollman KW, Emelianov SY, Neiss JH, et al. Strain imaging of

- corneal tissue with an ultrasound elasticity microscope. *Cornea* 2002;21(1):68-73
- 64 Zhang X, Yin Y, Guo Y, et al. Measurement of quantitative viscoelasticity of bovine corneas based on lamb wave dispersion properties. *Ultrasound Med Biol* 2015;41(5):1461-1472
- 65 Mikula E, Hollman K, Chai D, et al. Measurement of corneal elasticity with an acoustic radiation force elasticity microscope. *Ultrasound Med Biol* 2014;40(7):1671-1679
- 66 Beshawi IM, Akhtar R, Hillarby MC, et al. Biomechanical changes after repeated collagen cross-linking on human corneas assessed *in vitro* using scanning acoustic microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(3):1549-1554
- 67 Qi W, Li R, Ma T, et al. Confocal acoustic radiation force optical coherence elastography using a ring ultrasonic transducer. *Appl Phys Lett* 2014;104(12):123702
- 68 Song S, Huang Z, Nguyen TM, et al. Shear modulus imaging by direct visualization of propagating shear waves with phase - sensitive optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2013;18(12):121509
- 69 Qi W, Chen R, Chou L, et al. Phase-resolved acoustic radiation force optical coherence elastography. *J Biomed Opt* 2012;17(11):110505
- 70 Nahas A, Bauer M, Roux S, et al. 3D static elastography at the micrometer scale using Full Field OCT. *Biomed Opt Express* 2013;4(10):2138-2149
- 71 Manapuram RK, Aglyamov SR, Monediado FM, et al. *In vivo* estimation of elastic wave parameters using phase-stabilized swept source optical coherence elastography. *J Biomed Opt* 2012;17(10):100501
- 72 Dorronsoro C, Pascual D, Perez-Merino P, et al. Dynamic OCT measurement of corneal deformation by an air puff in normal and cross-linked corneas. *Biomed Opt Express* 2012;3(3):473-487