

文章编号:1004-7220(2014)03-0271-05

## 兔眼角膜生物力学特性的年龄相关性

张海霞, 李林, 张昆亚, 钱秀清, 刘志成

(首都医科大学 生物医学工程学院, 首都医科大学临床生物力学应用基础研究北京市重点实验室, 北京 100069)

**摘要:** **目的** 利用兔眼角膜条的单轴拉伸实验数据,研究角膜生物力学特性与年龄的相关性。**方法** 分别取3月龄和7~8月龄兔眼角膜条,实施单轴拉伸实验,获得实验数据;用指数模型和幂模型对应力-应变数据进行分析;用黏弹性力学模型对应力松弛数据进行分析。**结果** 兔眼角膜条呈现非线性黏弹性特征。在实验误差允许范围内,不同月龄兔眼角膜条的非线性应力-应变关系差别不明显,7~8月龄兔眼角膜的切线模量略偏大,但其应力衰减得明显快。不同的拉伸速率对3月龄兔眼角膜条非线性应力-应变关系的影响不明显,但快速拉伸后的角膜条应力衰减明显变快。**结论** 兔眼角膜随月龄增加会轻微变硬,而角膜的松弛特性随月龄变化明显。

**关键词:** 角膜; 力学特性; 年龄; 弹性模量; 应力-应变

**中图分类号:** R 318.01 **文献标志码:** A

## Age-related changes in biomechanical properties of rabbit corneas

ZHANG Hai-xia, LI Lin, ZHANG Kun-ya, QIAN Xiu-qing, Liu Zhi-cheng (School of Biomedical Engineering, Beijing Key Laboratory of Fundamental Research on Biomechanics in Application, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

**Abstract: Objective** To study the age-related changes in biomechanical properties of rabbit cornea by using the data from uniaxial extension testing on rabbit cornea strips. **Methods** To obtain the experiment data, the uniaxial extension test on rabbit cornea strips of both 3-month old and 7 to 8 month-old were performed. The exponential function model and power function model were used to fit the strain-stress curves, and two kinds of viscoelastic mechanical models were used to analyze the stress relaxation curves. **Results** The mechanical behavior of the rabbit cornea strip presented a nonlinear and viscoelastic property. Within the range of error permitting, the age was not an important factor to affect the stress-strain, as no significant difference was found in nonlinear stress-strain curve of rabbit cornea strips between different ages. The cornea strips of 7 to 8 month-old rabbit had a slightly bigger elastic modulus and a faster stress relaxation than those of 3 month-old one. Different stretching rates had no obvious influence on the nonlinear stress-strain of 3-month old rabbit cornea strips, but the cornea strips at high stretching rate could have a faster stress relaxation. **Conclusions** The tangent modulus of rabbit cornea increases slightly with age, but its relaxation properties would change greatly with age.

**Key words:** Cornea; Mechanical properties; Age; Elastic modulus; Stress-strain

近年来青少年近视眼的发病率逐年增高,并且近视患者的年龄也呈现越来越小的趋势。角膜形如球壳,由透明的结缔组织组成,它是眼球屈光系统的重要组成部分,其屈光力约占整个眼球屈光力的

70%。角膜的力学特性决定了其在应力下的响应及形变,进而影响角膜的光学功能。

人眼角膜的生长在10岁以内较为明显,10岁以后变化逐渐减小<sup>[1]</sup>,儿童自然生长状态下角膜的

收稿日期:2013-03-24; 修回日期:2013-05-23

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(30900288),北京市教育委员会科技发展计划面上项目(KM201010025007),北京市优秀人才培养资助项目D类(2010D00501800011)。

通信作者:刘志成,教授, E-mail: zcliu@cemu.edu.cn。

力学特性是否发生了变化? 研究此问题对了解儿童入学前后用眼方式的变化、健康用眼与导致近视之间的关联程度具有重要意义。由于儿童角膜标本珍贵不易获得,根据兔与人类的年龄比较,3月龄兔相当于学龄前儿童,7~8月龄兔相当于10岁左右的儿童,故本文选取3月龄和7~8月龄兔眼角膜作为研究对象。

单轴拉伸测试是一种简单易行的研究材料力学特性的实验方法。国内外很多研究者针对兔眼、牛眼和人眼角膜的生物力学特性开展研究<sup>[2-13]</sup>。文献[11]中对幼年组和中老年组兔眼球进行整体膨胀实验后,将角膜裁条在 Instron 5544 材料性能试验机上进行单向拉伸实验,结果表明幼年组兔眼角膜弹性模量明显低于老年组,青年组兔眼角膜蠕变率明显低于幼年组兔眼角膜蠕变率;但此结果仅关注了角膜的弹性区域,而且角膜条的拉伸实验数据是否受到之前已经开展的眼球膨胀实验的影响尚未可知。

本文对3月龄和7~8月龄兔眼角膜过角膜顶点沿鼻颞向制作条状试样,利用单轴拉伸测试数据,通过数据分析,研究角膜生物力学特性的年龄相关性。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验数据

本研究的实验方法和部分实验数据已在文献[13]中报道,在此对实验测试方法简要介绍如下:选用健康新西兰大耳白兔3月龄10只和7~8月龄5只,处死后2h内进行实验。用双刃刀过角膜顶点沿鼻颞向裁条,条状试件的宽度为2.8mm,长度为16.0~17.0mm,满足试件条长宽比>5;角膜中心平均厚度为0.35mm。利用BOSE ElectroForce 3100试验机(量程1~22N,拉伸范围4.5mm)在室温下进行单轴拉伸测试,其中拉伸速率为1.2mm/min;采用水浴装置保持角膜条试件的湿润。实验时先对每个试件进行循环预载,迟滞环稳定后开始正式实验,先进行应力-应变测试,恢复几分钟后,进行应力松弛测试。为了考察拉伸速率对角膜生物力学特性的影响,对3月龄兔眼角膜进行快(high rate (HR) = 30mm/min)、慢(low rate (LR) = 1.2mm/min)两种拉伸速率的测试。为了方便描述,下文用3M-HR和3M-LR分别表示3月龄兔眼角膜快、慢拉伸

速率下的结果,用7-8M-LR表示7~8月龄兔眼角膜在慢拉伸速率下的结果。

### 1.2 数据处理方法

以往的研究表明,角膜条的应力-应变关系呈非线性特性。角膜的应力-应变曲线可以用指数函数<sup>[2]</sup>和幂函数<sup>[9]</sup>来描述:

$$\sigma = A(e^{B\varepsilon} - 1) \quad (1)$$

$$\sigma = \alpha(\varepsilon - \varepsilon_m)^\beta \quad (2)$$

式中:应力 $\sigma = F/S_0$ , $S_0$ 为未变形时角膜条中心位置处的截面积;应变 $\varepsilon = \Delta l/l_0$ , $l_0$ 为试件的原长, $\varepsilon_m$ 为松弛应变。指数函数形式的应力-应变关系为

$$d\sigma/d\varepsilon = B\sigma + AB \quad (3)$$

即切线模量 $d\sigma/d\varepsilon$ 与应力 $\sigma$ 呈线性关系。幂函数形式的应力-应变关系为

$$d\sigma/d\varepsilon = C\sigma^D \quad (4a)$$

或

$$\ln(d\sigma/d\varepsilon) = \ln C + D \ln \sigma \quad (4b)$$

即 $\ln(d\sigma/d\varepsilon)$ 与 $\ln \sigma$ 呈线性关系。

对应力松弛曲线可以用如下模型<sup>[4]</sup>描述:

$$G(t) = \begin{cases} 1, & t = 0 \\ a + b \ln t, & t > 0 \end{cases} \quad (5)$$

式中: $G(t) = \sigma(t)/\sigma_0$ 为归一化的应力松弛函数,其中 $\sigma(t)$ 为 $t$ 时刻的应力, $\sigma_0$ 初始应力。另外,文献[14]中提出了基于蠕变理论的应力松弛模型:

$$\frac{1}{\sigma^{m-1}} = \frac{1}{\sigma_0^{m-1}} \left[ 1 + (m-1) \frac{t}{\lambda} \right] \quad (6a)$$

式中: $m$ 为稳态蠕变指数, $\lambda$ 为特征应力松弛时间,即应力衰减到 $\sigma = \sigma_0/m^{1/(m-1)}$ 时所用的时间,则 $1/\lambda$ 可以作为应力衰减率。式(6a)可变形为

$$G(t) = [1 + (m-1)t/\lambda]^{-1/(m-1)} \quad (6b)$$

实验获得的数据用Microcal Origin 7.5专业绘图和数据分析软件进行分析和作图;用SPSS 12.0进行统计学分析。

## 2 结果

### 2.1 应力-应变实验数据分析

图1所示为3月龄和7~8月龄角膜条的位移-载荷曲线,其中拉伸速率为1.2mm/min。由图1可知,在实验中存在个体差异以及难以预知的松弛应变。为了将松弛应变的影响最小化,做应力-切线模量( $\sigma \sim d\sigma/d\varepsilon$ )曲线(见图2),其中“ $\Delta$ ”和“ $\circ$ ”分别

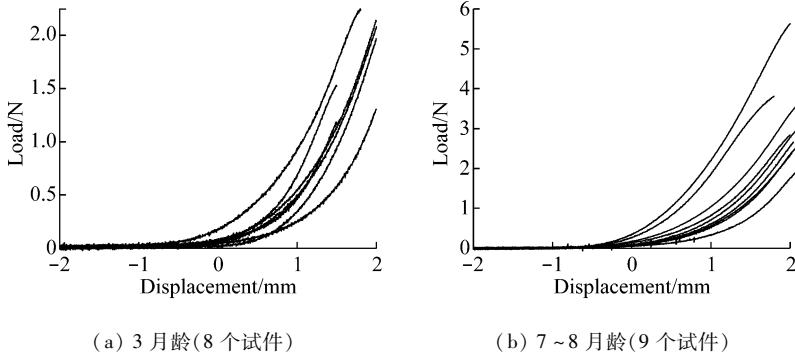


图1 角膜条的位移-载荷曲线

Fig.1 Displacement-load curves of corneal strips (a) 3M-LR (8 strips), (b) 7-8M-LR (9 strips)

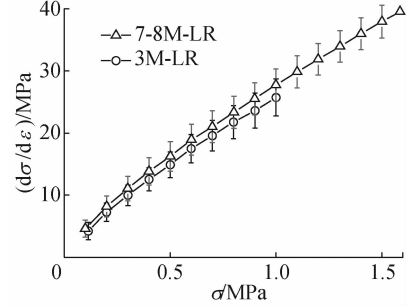


图2 角膜条慢拉伸速率下应力-切线模量曲线

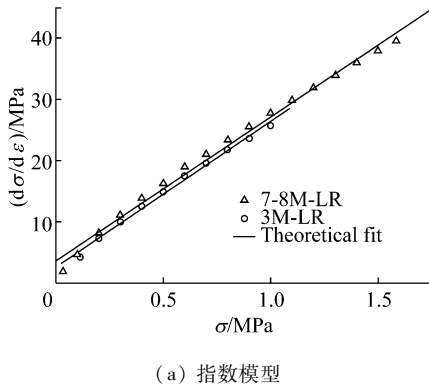
Fig.2 The  $\sigma \sim d\sigma/d\varepsilon$  curves of corneal strips at low stretching rate

表示在慢拉伸速率下7~8月龄和3月龄兔眼角膜条(7-8M-LR和3M-LR)数据结果的平均值。

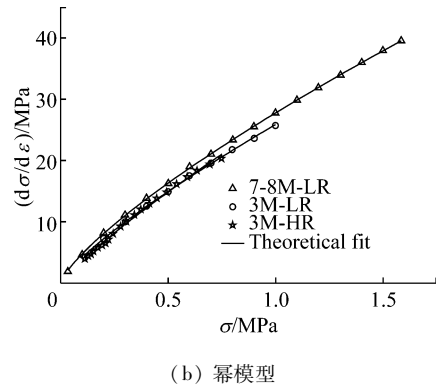
利用指数模型(式(3))和幂模型(式(4a))对角膜条试件的 $\sigma \sim d\sigma/d\varepsilon$ 曲线进行分析,图3给出了7-8M-LR和3M-LR的数据曲线平均值的拟合结果。对于指数模型来说,拟合度 $R^2$ 分别为0.9961和0.9971;对于幂模型来说, $R^2$ 分别为0.9997和0.9992。显然,幂模型的拟合度略高。在实验中采

用快、慢两种拉伸速率测试3月龄兔眼角膜的应力-应变关系,并用幂模型拟合其平均值曲线,实验结果和理论拟合曲线在图3(b)中给出,其中 $R^2 = 0.9983$ 。

利用两个模型,对每个角膜条的 $\sigma \sim d\sigma/d\varepsilon$ 曲线进行拟合,拟合参数的平均值及标准偏差、 $R^2$ 的范围见表1。



(a) 指数模型



(b) 幂模型

图3 角膜条应力-切线模量均值曲线的拟合结果

Fig.3 Theoretical fitting on  $\sigma \sim d\sigma/d\varepsilon$  curve of corneal strips (a) Exponential function model, (b) Power function model

表1 应力-应变曲线拟合结果

Tab.1 Theoretical fitting parameters of strain-stress curves

指数模型	A	B	$R^2$
7-8M-LR	0.3684 ± 0.2723	19.8221 ± 3.4973	0.9648 ~ 0.9988
3M-LR	0.2457 ± 0.2629	20.9313 ± 5.8374	0.9503 ~ 0.9997
幂函数模型	C	D	$R^2$
7-8M-LR	27.8747 ± 2.5516	0.7382 ± 0.1099	0.9879 ~ 0.9996
3M-LR	25.7468 ± 3.0441	0.7840 ± 0.1408	0.9964 ~ 0.9995
3M-HR	27.2201 ± 4.3122	0.8983 ± 0.1965	0.9824 ~ 0.9974

### 2.2 应力松弛实验数据分析

对3月龄兔眼角膜条用快、慢两种拉伸速率将角膜条拉伸为其原长的120%，即：拉伸比  $l/l_0 = 1.2$ ，然后进行20 min的应力松弛测试，归一化的松弛曲线如图4所示。同时，在图4中还给出了慢拉伸速率下7~8月龄兔眼角膜条在相同拉伸比下归一化的应力松弛曲线。

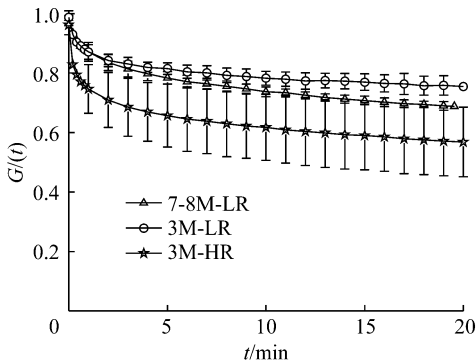


图4 角膜条应力松弛曲线  
Fig. 4 Stress relaxation curves of rabbit corneal strips

将归一化的应力松弛曲线(均值曲线)用两个模型函数(式(5)和(6))拟合,拟合结果见图5和表

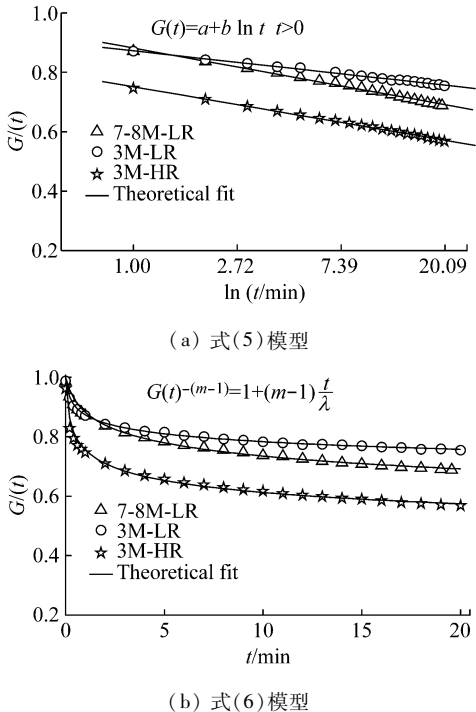


图5 应力松弛曲线的模型拟合结果  
Fig. 5 The theoretical fit for stress relaxation curves (a) Model of Equation (5), (b) Model of Equation (6)

2。除了快拉伸速率下3月龄兔眼角膜(3M-HR)的结果,这两种模型的拟合度都大于0.99。

表2 角膜条应力松弛曲线拟合结果

Tab. 2 Theoretical fitting parameters for stress relaxation curves of rabbit corneal strips

式(5)模型	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>
7-8M-LR	0.881 7	-0.063 46	0.996 4
3M-LR	0.872 3	-0.038 43	0.997 8
3M-HR	0.751 5	-0.059 85	0.998 8
式(6)模型	<i>m</i>	$\lambda$ /min	<i>R</i> <sup>2</sup>
7-8M-LR	13.561 2	2.673 5	0.992 0
3M-LR	22.146 1	1.221 8	0.997 0
3M-HR	12.887 8	0.355 0	0.989 5

### 3 讨论

指数模型(式(3))和幂模型(式(4a))均为两参数模型,对7-8M-LR和3M-LR角膜条试件的 $\sigma \sim d\sigma/d\varepsilon$ 均值曲线拟合结果显示,幂模型的拟合度略高。用两个模型分别对每个角膜条数据进行拟合,拟合结果(见表1)也显示幂模型的拟合度普遍高,故幂函数模型更适合描述角膜条的非线性应力-应变关系,此结论与以往文献报道的结论一致。

由式(4b)可知,  $\ln C$  表示拟合直线的截距。经计算,7-8M-LR、3M-LR和3M-HR兔眼角膜条的  $\ln C$  值分别为3.327 7、3.248 3和3.304 0,非常接近。参数  $D$  表示拟合直线的斜率,即  $\ln(d\sigma/d\varepsilon)$  随  $\ln \sigma$  的变化率,它对应力-应变曲线的走势起决定作用。由表1可知,与7-8M-LR兔眼角膜条的  $D$  值相比,3M-LR兔眼角膜条的  $D$  值稍大,经  $t$  检验可知,两者之间无统计学差异( $P > 0.05$ )。比较3月龄兔眼角膜条快慢两种拉伸速率下的结果,3M-HR的  $D$  值偏大,经  $t$  检验可知,3M-LR和3M-HR之间无统计学差异( $P > 0.05$ )。

对比相同拉伸速率下不同月龄兔眼角膜条(3M-LR和7-8M-LR)的应力松弛测试结果,由图4可知,7~8月龄兔眼角膜条(7-8M-LR)的应力衰减的比较快;对于3月龄兔眼角膜条(3M-LR和3M-HR),快速拉伸情况下的兔眼角膜条(3M-HR)松弛较快。

将归一化的应力松弛曲线用两个模型函数(式(5)和(6))拟合,由图5(a)可知,归一化的应力松

弛函数  $G(t)$  与  $\ln(t)$  满足很好的线性关系。其中, 拟合直线的斜率(参数  $b$ ) 可以反映应力松弛的快慢。与实验数据对比可知,  $b$  的绝对值与应力松弛的快慢呈正相关。

利用式(6)模型拟合实验数据, 其模型参数  $m$  反映了松弛曲线弯曲程度。由表 2 中 3 月龄兔眼角膜的拟合结果可知, 拉伸速率对角膜条  $m$  值影响明显。与 7-8M-LR 数据相比, 3M-LR 兔眼角膜条  $m$  值较大。文献[11]中的结果表明, 青年组兔眼角膜蠕变率明显低于幼年组兔眼角膜蠕变率, 故可推论出式(6)模型中  $m$  与蠕变率呈正相关。

综合上述数据结果可知, 在实验误差允许的范围内, 3 月龄和 7~8 月龄兔眼角膜条的非线性应力-应变关系无明显差异, 7~8 月龄兔眼角膜的切线模量比同一应力水平下 3 月龄兔眼角膜的切线模量稍大, 但是高月龄兔眼角膜条的应力衰减明显较快。拉伸速率不同对角膜非线性应力-应变关系的影响不明显, 但快速拉伸后的角膜条应力衰减明显变快。

本文所用数据仅来自于过角膜顶点鼻颞向角膜条的力学测试, 为考察角膜的各向异性特性还需要获取不同方向的角膜条(如环向或径向)进行力学测试, 以更全面了解角膜的非线性各向异性黏弹性力学特性。另外, 经估算可知, 为了更好模拟生理和病理情况下角膜的力学特性, 实验测试应该关注更小的应力范围; 而且当角膜条被拉伸为原长的 5% 左右时, 角膜的光学性能明显被破坏, 故后续工作需要关注更小应力范围内角膜的力学响应。

## 4 结语

青少年近视眼的发病率逐年增高, 并且患者的年龄也呈越来越小的趋势。本文选取 3 月龄和 7~8 月龄兔分别模拟学龄前和 10 岁左右的儿童, 研究角膜在这两个年龄段的差异, 期望本研究结果可以为有效预防儿童近视眼提供一定的理论依据。

单轴拉伸实验结果显示, 7~8 月龄兔眼角膜的切线模量比同一应力水平下 3 月龄兔眼角膜的切线模量稍大, 这与文献[11]中兔眼角膜弹性模量随年龄增加的结论一致。但是这种差异并不显著, 统计分析结果显示, 在应力小于 1 MPa 时, 此差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。但 7~8 月龄兔眼角膜条的应

力衰减明显变快。由此实验结果对比可以推测, 在上中学之前, 儿童角膜总体的非线性应力-应变关系没有明显变化, 角膜随年龄增长会轻微变硬, 但角膜的松弛特性有明显变化。

## 参考文献:

- [1] 王平, 姜德咏. 青少年儿童角膜内皮细胞随年龄变化规律分析[J]. 国际眼科杂志, 2004, 4(3): 438-440.
- [2] Nash IS, Green PR, Foster CS. Comparison of mechanical properties of keratoconus and normal corneas [J]. *Exp Eye Res*, 1982, 35(5): 413-423.
- [3] 姜黎, 包芳军, 张东升, 等. 膨胀试验测定猪眼角膜生物力学参数的研究[J]. *医用生物力学*, 2009, 24(2): 123-126. Jiang L, Bao FJ, Zhang DS, et al. Determining the ex vivo biomechanical properties of porcine cornea with inflation test [J]. *J Med Biomech*, 2009, 24(2): 123-126.
- [4] Zeng YJ, Yang J, Huang K, et al. A comparison of biomechanical properties between human and porcine cornea [J]. *J Biomech*, 2001, 34(4): 533-537.
- [5] 曾衍钧, 任庆华, 蔡琦璞, 等. 猪眼角膜的生物力学特性[J]. *生物物理学报*, 1993, 9(2): 323-327.
- [6] 朱怀亮, 谢严, 梁思辉, 等. 活性猪眼膜的各向异性生物力学行为研究[J]. *中国生物医学工程学报*, 2009, 28(1): 153-156.
- [7] 刘志成, 张昆亚, 王玉慧. 兔眼角膜生物力学特性的实验研究[J]. *中国医学物理学杂志*, 2003, 20(3): 189-192.
- [8] Elsheikh A, Anderson K. Comparative study of corneal strip extensometry and inflation tests [J]. *J R Soc Interface*, 2005, 2(3): 177-185.
- [9] Hoeltzel DA, Altman P, Buzard K, et al. Strip extensometry for comparison of the mechanical response of bovine, rabbit, and human corneas [J]. *J Biomech Eng*, 1992, 114(2): 202-215.
- [10] 吴凌, 谢毅, 樊瑜波, 等. 一种测量角膜弹性模量的新方法[J]. *四川大学学报: 工程科学版*, 2008, 40(6): 80-85.
- [11] 陈维毅, 王晓君, 刘春生, 等. 兔眼球生物力学特性的实验研究[C]// 第九届全国生物力学学术会议论文汇编. 天津: [s. n.], 2009: 8.
- [12] 吴东芳, 邓应平. 角膜生物力学应用研究进展[J], *国际眼科杂志*, 2012, 12(9): 1680-1682.
- [13] 张海霞, 张昆亚, 张智河, 等. 单轴拉伸测试研究兔眼角膜生物力学特性[C]// 中国力学大会 2011 论文摘要集. 哈尔滨: [s. n.], 2011: 51.
- [14] Xu XZ, Hou JP. A stress relaxation model for the viscoelastic solids based on the steady-state creep equation [J]. *Mech Time Depend Mater*, 2011, 15(1): 29-39.