

青光眼生物力学研究进展

钱秀清, 宋红芳, 刘志成

首都医科大学生物医学工程学院, 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 青光眼是全球第一位不可逆性致盲眼病, 高眼压是视功能损伤的主要危险因素, 降眼压是目前青光眼治疗的主要手段。生物力学问题是青光眼致病机制、预防和治疗研究的重要内容。小梁网房水外流阻力增大是眼压升高的主要因素, 眼压升高将导致虹膜变形、瞳孔阻滞、眼前房房水流场改变、视神经纤维层及筛板厚度变薄、视功能损伤等。本文从眼压测量、房水流场测量、视功能损伤等方面综述了近年来青光眼生物力学的研究进展。

关键词 高眼压; 小梁网; 房水; 视网膜; 视功能

青光眼是全球第一位不可逆致盲眼病, 其特征是视神经凹陷性萎缩和视野缺损。当眼内压间断或持续性升高的水平超过眼球所能耐受的程度时, 会给眼球各部分组织和视功能带来损害, 将导致视神经萎缩、视野缩小、视力减退, 甚至失明。因此, 病理性眼压升高是青光眼的主要危险因素, 生物力学问题是青光眼致病机制、预防和治疗研究的重要组成部分。

1 眼压与青光眼

由于青光眼发病机制复杂, 临床表现各异, 至今尚没有很完善的分类方法。根据病因机制、前房角形态结构及发病年龄3个主要因素, 一般将青光眼分为原发性、继发性和先天性三大类。关于青光眼视神经损害的机制主要有2种学说, 即机械学说和缺血学说^[1]。机械学说强调眼压的作用, 认为眼压升高引起筛板变形, 使视神经轴浆流滞于筛板区, 视神经轴突蛋白的生成和转运减少, 导致细胞代谢受损。对于正常眼压性青光眼, 高眼压模型无法解释其发病机制, 而低颅压所致

的跨筛板压力差增大对于解释视神经损害具有重要意义。研究发现青光眼视神经损伤可能是由眼压与颅内脑脊液压力之间的压力差(跨筛板压力差)所决定^[2-3]。颅内压降低或眼内压增高所致的跨筛板压力差增大通过影响视神经轴浆流运输造成视神经损伤。

临床上, 测量眼内压的方法多采用各式的无创眼压计, 但因为个体角膜厚度、曲率半径及眼球壁力学特性的不同, 为测量结果造成很大干扰且结果不稳定^[4], 因此实际测得的眼内压值不能准确地体现患者的真实情况。更准确的测量应该是眼内直接测量, 可以消除个体角膜差异所引起的测量误差。Campos等^[5]采用前房穿刺的方法, 使用压力传感器测量了眼内压由人为升至60 mmHg(8.0 kPa)再逐渐恢复到正常值的眼压变化情况。贾莉君等^[6]采用二道生理记录仪, 通过张力丝传感器, 用前房穿刺法测量兔眼前房的压力值。李婷^[7]用Millar微型压力传感器穿刺入兔眼前房和后房, 对兔眼前房压强和后房压强分别进行了测量, 得到了24 h连续变化的实验数值。在此基础上基于连通器原理, 宋红芳^[8-9]在眼前房和后房内各穿刺一静脉留置针, 通

收稿日期: 2018-05-08; 修回日期: 2018-05-28

基金项目: 国家自然科学基金项目(31570952, 31670964, 10802053); 北京市自然科学基金项目(7152022)

作者简介: 钱秀清, 副教授, 研究方向为生物力学与康复工程学, 电子信箱: qianxq@cmmu.edu.cn; 刘志成(通信作者), 教授, 研究方向为生物力学与康复工程学, 电子信箱: zeliu@cmmu.edu.cn

引用格式: 钱秀清, 宋红芳, 刘志成. 青光眼生物力学研究进展[J]. 科技导报, 2018, 36(13): 30-38; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2018.13.004

过注有生理盐水的导管与传感器两端相连,测量了正常和高眼压在体兔眼 24 h 的连续前后房压强差变化情况(图 1^[8])。此方法实现了前后房压强差的在体连续 24 h 监测,使得小空间内高精度压差测量成为可能。

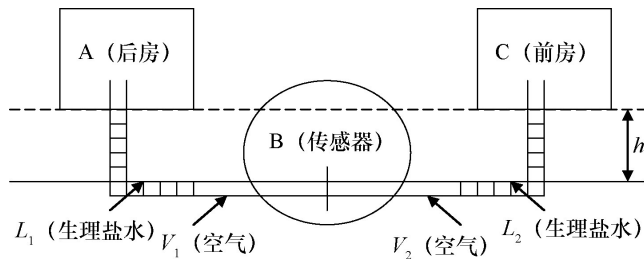


图1 前后房压强差测量装置原理

Fig. 1 Principle diagram of measurement device

目前青光眼研究的难点之一在于患者眼压测量在时间上不连续,不能完整反映出眼内压的变化曲线。同时眼压测量还受到体位、角膜厚度等因素的影响,测量结果有偏差。对于白天眼压控制很好但是病情继续发展的患者,迫切需要完整的实时眼压曲线。因此,青光眼的治疗和诊断急需摆脱传统的理论和方法,在全新的理论上开发出一种能进行眼压实时自动检测与智能调控房水引流的新系统,这就是嵌入到人体内的微型智能主动引流系统,将为青光眼的治疗开拓出一个新的途径。

2 瞳孔阻滞及前房流场

眼压的高低取决于房水生成率、房水排出率及上巩膜静脉压三者间的动态平衡,房水从后房到前房的循环受多种因素的影响,其中虹膜膨隆导致的瞳孔阻滞力将导致前后房压强差增大,房水流场流动改变。

2.1 瞳孔阻滞仿真装置及虹膜力学特性的研究

1920年,Curran 首先提出瞳孔阻滞力的概念,目前瞳孔阻滞力被认为是原发性闭角型青光眼一个重要的致病因素^[10]。Kondo 等^[11]首次采用眼前段图像计算机处理的方法对活体人眼瞳孔阻滞力进行过定量测量和研究。Harry 经过研究认为瞳孔阻滞是阻碍虹膜-晶体通道及虹膜膨隆的唯一原因^[12]。依据解剖学原理,陈琛等^[13]用不锈钢材料制成了瞳孔阻滞仿真装置,通过同步照相机配合裂隙灯拍摄虹膜在加载、卸载过程中的膨隆图片,利用图像处理分析方法分析虹膜的力学特性,得到

了兔眼虹膜面应变和前后房压强差的定量关系。薄雪峰^[14]用 2 台立体视觉光学摄像机对该装置进行改进,构建了测量虹膜小试样微变形的双目立体视觉系统。在虹膜膨隆过程中通过摄像机触发线和信号发生器同步触发,得到多视觉拍摄的二维图像序列集,然后进行空间的三维数据计算,再将三维信息进行拟合和重建,得到虹膜随前后房压强差变化的膨隆曲线。结果显示随着前后房压强差的增大,虹膜膨隆变形曲线的弯曲程度增大。

为了获得在体虹膜形态变化及力学特性,Zhang 等^[15]通过前房灌注的方法,建立急性高眼压动物模型,利用小动物超声影像系统记录在体眼前节的形态变化,同时用传感器实时记录眼压的变化,获得了高眼压下虹膜形态的变化规律;结合有限元方法、实验测试数据及优化算法,提出一种确定在体虹膜力学特性的方法。

2.2 眼前节房水流场测量及数值模拟

房水是充满眼球前房和后房的无色透明液体。正常情况下,房水生成和排出维持一种动态平衡形成一个正常流场,但如果房水的正常流场受到干扰,可继而引发角膜损伤、眼内压升高、晶体前移、虹膜变性等病理表现。同时,眼前节房水流态的变化可以反映瞳孔阻滞和房角狭窄程度,因此,眼前节房水流场的测量显得特别重要。

为了获得前房流场的分布规律,王万笔等^[16]通过兔眼前房注射 Gd-DTPA 稀释液,结合磁共振成像方法定性地观察房水的循环。Yang 等^[17]将粒子图像测速技术 (particle image velocimetry, PIV) 应用于兔眼离体眼内流场的测量,结果显示房水从瞳孔涌入前房,在前房内首先向中央角膜流动,然后沿着角膜内向两侧的前房角流动,此流动过程伴随着流动与壁面的碰撞现象;到达房角的房水大部分流出眼外,小部分沿着虹膜表面继续流动。

为了更直观有效地研究房水在前房的复杂流动,刘志成等^[18]设计了一种眼前节房水循环仿真装置,用来模拟多种因素影响的房水流动,Wang 等^[19]用 PIV 技术测量了仿真装置中眼前房房水流动规律,获得前房房水流速的速度分布,结果发现在前房冠状面上,房水由中心向四周扩散,呈明显对称性,中心和边缘处出现流速较大的区域。

为了分析影响眼前房房水流动的因素,Villamarina 等^[20]基于组织切片建立人眼三维房水流动模型,考虑了

小梁网的渗透性以及前房内的温差存在,假设数据基础上获得了流场的速度分布。宋红芳^[21]基于前后房压强差的在体实验数据,以眼球组织切片为几何模型素材,建立了房水循流多场耦合力学模型,考虑多种因素对眼前节房水流动的影响,利用有限元分析方法,对比分析了温度场、速度场、压力场和应力场的变化。Wang等^[19]基于人眼结构建立眼前节三维有限元模型,利用有限元方法进行流固耦合分析,获得了眼前节房水流场的速度压力分布及虹膜角膜处的应力、应变和变形。

3 小梁网形态学及房水流动通道研究

尽管引起高眼压的众多因素目前还没有得到合理解释,但小梁网通道中的房水外流阻力与房水流出需求不相适应,从而造成的眼内房水堆积使得高眼压持续或进一步升高已得到认可,房水流动受阻或者房水循流状态改变被公认为是原发性开角型青光眼发生的主要原因之一。

小梁网组织由不规则的晶格状的小梁、多孔状的板层和细胞外基质组成,具有弹性的三维网络结构,流经小梁网的房水压力差会导致小梁网发生形态变化。显微研究发现Schlemm管内外壁的细胞呈顺序性排列,在集液管口的Schlemm管组织纤维丰富,起到支撑孔道结构的作用^[22]。细胞水平研究也表明,小梁网内皮细胞对JCT内皮细胞层与构成Schlemm管内壁的内皮细胞层具有调节作用,并影响这一部分组织构成的压力敏感性外流门控的水流通透率^[23]。邹欢^[24]通过建立持续高眼压波动的大鼠模型,发现模型组小梁网组织中肌动蛋白增加,细胞外基质蛋白沉积,造成小梁网密度增加,长时间的高眼压则会对小梁网组织造成严重影响。Mei等^[25]用双光子共聚焦成像设备研究了兔眼和大鼠眼的小梁网形态结构。基于双光子显微成像技术获得的兔眼小梁网图像,对小梁网处的水流通透率进行理论分析,结果表明,水流通透率在小梁网的不同部位是不同的,在正常眼压下,邻管组织是提供房水外流阻力的重要位置;高眼压会导致浅层小梁网的结构发生变化,使得浅层小梁网成为主要的房水流出阻力提供区域(图2^[25])。Zhang等^[26]基于双光子共聚焦成像技术三维重建出了小梁网细观结构模型,并通过力学分析了眼压对小梁网结构形态的影响。

小梁网的变形能力与其力学特性密切相关。近年

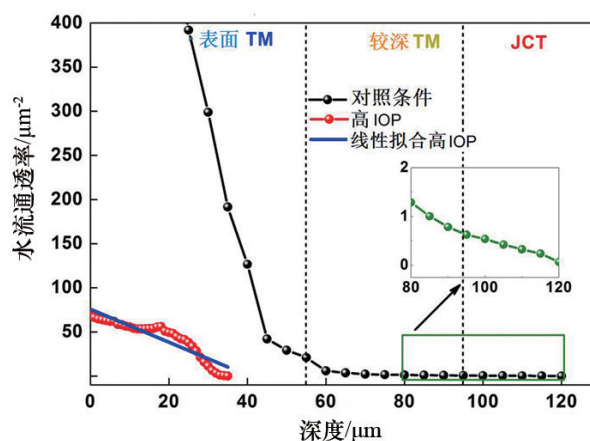


图2 正常眼压(黑色实线)和高眼压(红色虚线)下,兔眼小梁网组织的水流通透率随组织深度的变化
Fig. 2 Variation of permeability with tissue depth of trabecular meshwork of rabbit eye under conditions of normal intra-ocular tension (black solid) and intra-ocular hypertension (red dashed)

来有更多的研究者开始关注小梁网力学特性的研究^[27-28]。拉伸实验和原子力显微镜(atomic force microscope, AFM)测试都显示正常人眼小梁网弹性模量明显低于青光眼患者^[28]。Vranka等^[29]使用原子力显微镜确定小梁网的节段区域的生物力学特性。Wang等^[30]研究发现青光眼的小梁网刚度比正常眼稍大;房水外流环境与小梁网的刚度有关,进一步说明了小梁网生物力学特性与房水外流阻力密切相关。Camras等^[31]对8例捐赠的人眼小梁网进行单轴拉伸实验,研究表明,青光眼患者的小梁网组织杨氏模量只有正常人的1/5。Chang等^[32]假设小梁网为横观各向同性材料,并结合有限元方法成功解释了对小梁网表面不同部位进行压痕实验得到的等效弹性模量变化情况。

4 视乳头形态变化及视功能损伤

病理性眼压增高会导致视网膜、视神经的形态和功能发生改变,青光眼患者初期可能没有任何症状,除急性闭角型青光眼患者外,多数青光眼患者从眼压升高到视神经损害及视野缺损需要一个漫长的损伤累积过程。因此,研究高眼压在青光眼疾病发展过程中对眼底组织形态学改变及视网膜接收光信号能力和视神经光信号传导能力的损伤作用,是揭示青光眼致盲机

制的重要问题。

4.1 视神经纤维层与筛板的变形

一般的青光眼诊断标准是以视盘的形态及标准自动视野检查为依据的。然而,临床上可见的视杯改变表示已有数千视网膜神经节细胞(retinal ganglial cells, RGCs)轴突的丧失,依靠这种改变来评估青光眼损害的敏感性相对较低。1973年,有学者提出青光眼患者最早出现的临床表现是视神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)的缺损^[33],后来研究发现RNFL的缺损早于视野的缺损。随着测试技术的发展,研究发现利用光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)技术可以在体观测RNFL厚度的变化。研究发现,正常视野下急性闭角型青光眼患者发作眼的RNFL平均厚度较对侧眼显著变薄;急性闭角型青光眼发作眼的眼压缓解后RNFL仍进行性丢失^[34-35]。OCT技术已成功应用于实验动物视神经纤维层厚度的测量^[36-37],崔倩倩等^[37]利用OCT技术测量了急性高眼压引起的兔眼视神经纤维层厚度改变。研究发现,急性高眼压期RNFL厚度与正常相比明显变薄。

筛板是眼球壁最薄弱的部位,早期对筛板结构的研究一般利用生理切片及扫描电镜成像,观察结果发现,正常人的巩膜筛板存在着区域性差别,其上下方结缔组织支架较稀疏,筛孔较大,鼻颞侧结缔组织较密集,筛孔较小,这与视神经纤维对高眼压易感性的分布类型恰相对应,且不同个体间的损害程度相差悬殊,筛孔大,支架组织少的病例对眼压升高的耐受性较低,这些为青光眼视神经损害的机械学说提供了解剖学基础。21世纪初,随着新型频域光学相干断层扫描仪(spectral domain optical coherence tomography, SD-OCT)逐渐投入临床使用,研究者获得了26层的筛板断层影像^[38]。Zhao等^[39]搭建眼压控制系统,利用OCT获得了高眼压下猫眼筛板和筛板前组织的断层图像(图3),利用Matlab软件编写图像处理程序计算筛板前组织、筛板的厚度,研究发现厚度与眼内压的关系比较符合线性关系,在眼压升高的过程中,筛板和筛板前组织的厚度呈线性减少的趋势(图4)^[39]。

很多学者把筛板简化为薄板进行研究^[40-42],He等^[40]把筛板处理成有限厚度的圆板,根据弹性力学圆薄板弯曲理论,建立了眼压作用下的筛板变形的生物力学模型,定量分析了眼压与筛板位移及其力学特性之间的关系。Newson等^[41]应用薄板理论和薄膜理论,建立

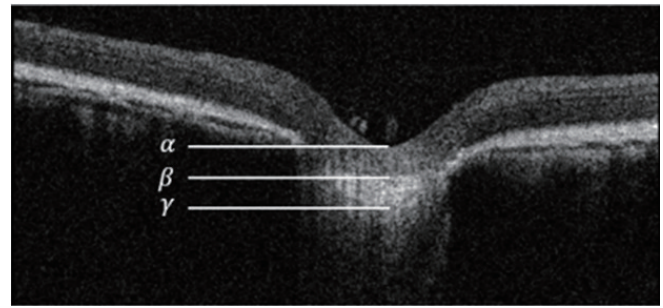


图3 筛板和筛板前组织矢状面图

Fig. 3 Sagittal plane of the prelamellar tissue and LC

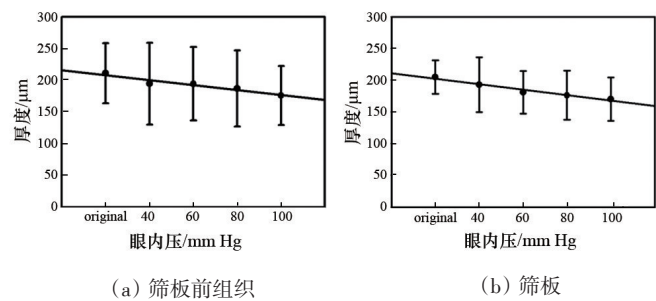


图4 压力与筛板和筛板前组织厚度之间关系的线性拟合示意图($n=5$)

Fig. 4 Curve fitting of thickness of prelamellar tissue (top) and LC (bottom) ($n=5$)

了6个数学模型,预测筛板的应力应变分布。Tian等^[42]提出了一种考虑了横向剪切变形的板模型模拟筛板变形,得到了筛板挠度和应力随眼内压的变化。

4.2 视乳头三维重建及数值模拟

自Quigley等^[43]研究发现青光眼视神经损害最初改变的位置位于筛板及周围组织开始,国内外学者认为发展一种能够评价高眼压对视神经影响的视乳头模型,用于青光眼致病机理的力学分析是必要的。早期的研究利用组织切片及图像处理技术对人眼或动物眼的视乳头或筛板组织进行有限元分析或三维重建^[44-45]。Sigal等^[46-48]基于切片技术建立了个性化人眼有限元模型,分析了筛板处的变形,并分析了视乳头形态和力学特性对其变形的影响。Qiu等^[49-50]利用OCT技术获得兔眼在体视乳头断层图像,利用图像处理方法进行三维重建,并组装了巩膜模型,进行有限元分析。在此基础上,研究者区分视网膜与脉络膜结构,基于猫在体图像,建立了猫眼三维有限元模型,获得不同压力下视乳头竖直方向变形与应力,结果显示眼压越高视乳头凹陷越深^[51]。

高眼压作用下筛板及视乳头会发生变形,而变形

与材料的力学特性密切相关。Qian 等^[52]利用在体 OCT 获得的断层图像对视乳头进行三维重建,材料特性分别采用线弹性模型、neo-Hookean 及 Ogden 二阶模型进行识别,优化算法采用遗传算法,可获得视网膜及脉络膜的力学特性。筛板的力学特性也引起了很多学者的注意^[53-55],如 Spoerl 等^[53]用尸体组织进行常规的轴向拉伸试验,测量了猪眼和人眼筛板的力学特性;Braunsmann 等^[55]利用原子力显微镜测量了筛板的力学特性,得到正常人眼筛板的弹性模量,不同方法得到的筛板材料参数相差很大。因此眼球软组织的力学特性还需要进一步研究。

4.3 高眼压下视网膜与视神经损伤研究

高眼压对视网膜功能损伤的研究可通过实验诱导方法获得的高眼压动物模型进行。使用激光在大鼠中诱导慢性高眼压,通过组织形态学和视网膜电图的功能学检测发现在高眼压作用下的早期,视网膜内层尤

其是视网膜神经节细胞即可出现形态学和功能学方面的改变^[56];采用前房生理盐水灌注法也可建立高眼压动物模型,研究发现形态学变化趋势与视网膜电图测量获得的变化规律基本一致^[57]。

Guo 等^[58-59]利用眼前房注入硅氧烷类油状液体可建立稳定的高眼压动物模型,研究者利用这种模型研究了慢性高眼压对视网膜的损伤。这种慢性高眼压模型眼压可维持半年,适合开展高眼压对视网膜、视神经功能进行性损伤的长期观察,可为青光眼发病机制的研究提供可靠、有效的动物模型。研究发现术后 8 周时视网膜厚度明显变薄、视网膜神经节细胞数明显减少,24 周时可见视盘凹陷和视神经内神经胶质细胞增加、神经髓壳内的血管萎缩和视神经的萎缩。通过逆行荧光金标记计数视网膜神经节细胞,发现术后 8 周和 24 周,模型眼与对照眼相比视网膜神经节细胞的密度显著降低(图 5)^[58]。

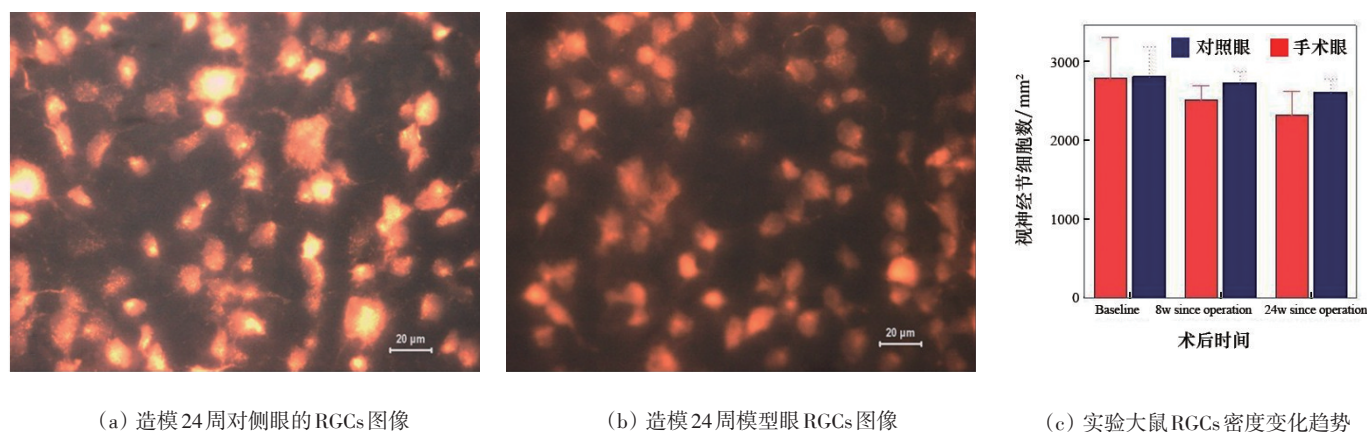


图5 实验大鼠视网膜神经节细胞计数图

Fig. 5 Retinal ganglion cell count in experimental rats

郭学谦等^[59-62]采用 Ronland RETIport32 视觉电生理仪测量大鼠双眼闪光视网膜电图(flash electroretinogram, F-ERG)和双眼闪光视觉诱发电位。研究发现,慢性高眼压会在大鼠节细胞层以前各层即第一级和第二级神经元水平上造成视网膜功能损伤,也会造成视神经光信号传导能力的损伤。马丽萍等^[63]研究了急性高眼压作用下视神经轴浆运输与视网膜光学功能的关系,研究发现,急性眼压升高时鼠眼视网膜内外层光学功能出现损伤,此时视神经的轴浆运输明显改变,视乳头形态也发生了变化。

5 结论

虽然青光眼发病机制仍不明确,但病理性眼压升高是其主要危险因素。因此,眼压的实时自动监测方法与测试设备的研究是青光眼早期诊断研究的重要方向。高眼压的作用可导致眼球前房水流场改变,小梁网、虹膜、筛板等眼球软组织变形,视神经轴浆运输受阻;慢性高眼压长期作用可导致视网膜形态及功能发生变化。但是高眼压作用下,小梁网房水外流阻力是如何增大的,小梁网微观结构的变化与什么因素有

关,慢性高眼压长期作用下视神经轴浆阻断与筛板结构重塑之间有何关系等问题还没有明确答案。另外,随着临床测试技术的不断进步,结合图像处理技术及有限元方法,研究在体虹膜、视网膜、筛板力学特性的确定方法,基于患者断层图像建立个性化三维模型并进行力学分析可为临床诊治技术进一步提高提供基础。近年来,生物力学研究在青光眼致病机制及诊断中的作用已越来越受到国内外研究者及临床医生的重视。青光眼生物力学研究的开展,对青光眼致病机制、临床诊断方法和治疗手段的研究有重要意义。

参考文献(References)

- [1] Allingham R R, Damji K F, Freedman S, 等. Shields 青光眼教科书[M]. 5版. 王宁利, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 77-81.
Allingham R R, Damji K F, Freedman S, et al. Shields' textbook of glaucoma[M]. 5th edition. Wang Lining, trans. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009: 77-81.
- [2] Jonas J B, Wang N, Wang Y X, et al. Ocular hypertension: General characteristics and estimated cerebrospinal fluid pressure. The Beijing eye study 2011[J]. PloS One, 2014, 9(7): e100533, doi: 10.1371/journal.pone.0100533.
- [3] Zhang Z, Liu D, Jonas J B, et al. Axonal transport in the rat optic nerve following short-term reduction in cerebrospinal fluid pressure or elevation in intraocular pressure[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2015, 56(8): 4257-4266.
- [4] Brandt J D. Corneal thickness in glaucoma screening, diagnosis, and management[J]. Current Opinion in Ophthalmology, 2004, 15(2): 85-89.
- [5] Campos T V, Jacobovitz S, Almeida H G, et al. Computerized invasive measurement of time-dependent intraocular pressure [J]. Brazilian Journal of Medical & Biological Research, 2006, 39(9): 1249-1253.
- [6] 贾莉君, 蒋幼芹, 吴振中. 兔眼压正常值与前房穿刺直接测量法[J]. 眼科研究, 1994, 12(4): 267-268.
Jia Lijun, Jiang Youqin, Wu Zhenzhong. Normal intraocular pressure value of rabbits and direct method of measurement[J]. Chinese Journal of Experimental Ophthalmology, 1994, 12(4): 267-268.
- [7] 李婷. 动物眼前后房压强差变化规律的在体实验研究[D]. 北京: 首都医科大学生物医学工程学院, 2008.
Li Ting. Experimental study on the pressure difference between anterior and posterior chambers of the animal eyes[D]. Beijing: School of Biomedical Engineering, Capital Medical University, 2008.
- [8] 宋红芳, 王文佳, 杨红玉, 等. 眼内前后房压强差在体连续测量的实验研究[J]. 生物医学工程学杂志. 2018, 35(3), doi: 10.7507/1001-5515.201611020.
Song Hongfang, Wang Wenjia, Yang Hongyu, et al. Experimental study on the in vivo continuous measurement of pressure difference between the anterior and the posterior chambers[J]. Journal of Biomedical Engineering, 2018, 35(3), doi: 10.7507/1001-5515.201611020.
- [9] Song H, Li L, Wang W, et al. Numerical simulation of multi-field coupling in aqueous humor under the condition of dynamic pressure[J]. International Journal of Computational Methods, 2018, doi: 10.1142/S021987621842001X.
- [10] 林丁, 蒋幼芹, 吴振中. 瞳孔阻滞的研究与进展[J]. 眼科, 1993, 2(4): 244-247.
Lin Ding, Jiang Youqin, Wu Zhenzhong. The research progress of pupillary block[J]. Ophthalmology in China, 1993, 2(4): 244-247.
- [11] Kondo T, Miura M, Imamichi M. Measurement method of the anterior chamber volume by image analysis[J]. British Journal of Ophthalmology, 1986, 70(9): 668-672.
- [12] Quigley H A, Friedman D S, Congdon N G. Possible mechanisms of primary angle-closure and malignant glaucoma[J]. Journal of Glaucoma, 2003, 12(2): 167-180.
- [13] 陈琛, 刘晓华, 林丁, 等. 基于定量瞳孔阻滞力仿真实验的虹膜组织生物力学特性分析[J]. 眼科新进展, 2006, 26(4): 248-252.
Chen Chen, Liu Xiaohua, Lin Ding, et al. An experiment research based on simulating pupillary blocking force to analyze mechanical properties of iris tissue quantitatively[J]. Recent Advance of Ophthalmol, 2006, 26(4): 248-252.
- [14] 薄雪峰. 虹膜位形变化规律及本构关系的实验研究[D]. 北京: 首都医科大学生物医学工程学院, 2010.
Bo Xuefeng. Experimental research on the anamorphic rule and mechanical properties of iris[D]. Beijing: School of Biomedical Engineering, Capital Medical University, 2010.
- [15] Zhang K Y, Qian X Q, Mei X, et al. An inverse method to determine the mechanical properties of the iris *in vivo*[J]. Biomedical Engineering Online, 2014, 13, doi: 10.1186/1475-925X-13-66.
- [16] 王万笔, 敖开忠, 樊建中, 等. 适于磁共振成像研究房水循环兔模型的建立[J]. 放射学实践, 2008, 23(10): 1076-1078.
Wang Wanbi, Ao Kaizhong, Fan Jianzhong, et al. Establishment of rabbit model of aquaoculi circulation for MRI Study [J]. Radiology Practic, 2008, 23(10): 1076-1078.
- [17] Yang H Y, Song H F, Mei X, et al. Experimental research on intraocular aqueous flow by PIV method[J]. BioMedical Engineering OnLine, 2013, 12, doi: 10.1186/1475-925X-12-108.
- [18] 刘志成, 梅曦, 曹海勇. 一种眼前节房水循流仿真装置:

- 201410116006.5[P]. 2014-07-02.
- Liu Zhicheng, Mei Xi, Cao Haiyong. A simulation device of aqueous humor flow: 201410116006.5[P]. 2014-07-02.
- [19] Wang W J, Qian X Q, Song H F, et al. Fluid and structure coupling analysis of the interaction between aqueous humor and iris[J]. *BioMedical Engineering Online*, 2016, 15(Suppl 2): 569-586.
- [20] Villamarin A, Roy S, Hasballa R, et al. 3D simulation of the aqueous flow in the human eye[J]. *Medical Engineering Physics*, 2012, 34 (10): 1462-1470.
- [21] 宋红芳. 基于在体实测前后房压强差的房水循环仿真研究[D]. 北京: 首都医科大学生物医学工程学院, 2012.
- Song Hongfang. Simulation of the aqueous humor flow based on the pressure difference between anterior and posterior chambers *in vivo*[D]. Beijing: School of Biomedical Engineering, Capital Medical University, 2012.
- [22] Hann C R, Fautsch M P. The elastin fiber system between and adjacent to collector channels in the human juxtacanalicular tissue[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2011, 52(1): 45-50.
- [23] Alvarado J A, Alvarado R G, Yeh R F, et al. A new insight into the cellular regulation of aqueous outflow: How trabecular meshwork endothelial cells drive a mechanism that regulates the permeability of Schlemm's canal endothelial cells[J]. *The British Journal of Ophthalmology*, 2005, 89(11): 1500-1505.
- [24] 邹欢. 持续高眼压波动引起小梁网结构改变的研究[D]. 重庆: 第三军医大学第三附属医院, 2014.
- Zou Huan. Continuous large fluctuations in intraocular pressure change the trabecular meshwork structure[D]. Chongqing: Third Affiliated Hospital, Third Military Medical University, 2014.
- [25] Mei X, Ren L, Xu Q, et al. Effect of persistent high intraocular pressure on microstructure and hydraulic permeability of trabecular meshwork[J]. *Chinese Physics B*, 2015, 24(5): 058701, doi: 10.1088/1674-1056/24/5/058701.
- [26] Zhang J, Ren L, Mei X, et al. Microstructure visualization of conventional outflow pathway and finite element modeling analysis of trabecular meshwork[J]. *Biomedical Engineering Online*, 2016, 15(Suppl 2): 323-334.
- [27] Camras L J, Stamer W D, Epstein D, et al. Differential effects of trabecular meshwork stiffness on outflow facility in normal human and porcine eyes[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012, 53(9): 5242-5250.
- [28] Last J A, Pan T, Ding Y, et al. Elastic modulus determination of normal and glaucomatous human trabecular meshwork[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2011, 52(5): 2147-2152.
- [29] Vranka J A, Staverosky J A, Reddy A P, et al. biomechanical rigidity and quantitative proteomics analysis of segmental regions of the trabecular meshwork at physiologic and elevated pressures[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2018, 59(1): 246-259.
- [30] Wang K, Johnstone M A, Xin C, et al. Estimating human trabecular meshwork stiffness by numerical modeling and advanced OCT imaging[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2017, 58(11): 4809-4817.
- [31] Camras L J, Stamer W D, Epstein D, et al. Circumferential tensile stiffness of glaucomatous trabecular meshwork[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2014, 55(2): 814-823.
- [32] Chang J, Huang J, Li L, et al. Stiffness characterization of anisotropic trabecular meshwork[J]. *Journal of Biomechanics*, 2017, 61: 144-150.
- [33] Hoyt W F, Frisén L, Newman N M. Fundoscopy of nerve fiber layer defects in glaucoma[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 1973, 12(11): 814-829.
- [34] Tsai J C. Optical coherence tomography measurement of retinal nerve fiber layer after acute primary angle closure with normal visual field[J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2006, 141(5): 970-972.
- [35] 戴惟葭, 边俊杰, 杨惠青, 等. 急性闭角型青光视网膜神经纤维层改变的一年动态观察[J]. *眼科*, 2010, 19(5): 331-335.
- Dai Weijia, Bian Junjie, Yang Huiqing, et al. One year dynamic change of retinal nerve fiber layer thickness after acute attack in primary angle closure glaucoma[J]. *Ophthalmology in China*, 2010, 19(5): 331-335.
- [36] Schuman J S, Pedut-Kloizman T, Pakter H, et al. Optical coherence tomography and histologic measurements of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous monkey eyes [J]. *Investigative ophthalmology & Visual Science*, 2007, 48 (8): 3645-3654.
- [37] 崔倩倩, 邱建峰, 钱秀清, 等. 急性高眼压引起视网膜神经纤维层厚度改变的规律研究[J]. *医用生物力学*, 2012, 27 (2): 214-219.
- Cui Qianqian, Qiu Jianfeng, Qian Xiuqing, et al. Regularity on change of retinal nerve fiber layer thickness with acute high intraocular pressure[J]. *Journal of Medical Biomechanics*, 2012, 27(2): 214-219.
- [38] Kagemann L, Ishikawa H, Wollstein G, et al. Ultrahigh-resolution spectral domain optical coherence tomography imaging of the lamina cribrosa[J]. *Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging*, 2007, 39(suppl 4): S126-S131.
- [39] Zhao Q Y, Qian X Q, Li L, et al. Effect of elevated intraocular pressure on the thickness changes of cat lamina and

- prelaminar tissue using optical coherence tomography[J]. *Bio-Medical Materials and Engineering*, 2014, 24(6): 2349–2360.
- [40] He D Q, Ren Z Q. A biomathematical model for pressure-dependent lamina cribrosa behavior[J]. *Journal of Biomechanics*, 1999, 32(6): 579–584.
- [41] Newson T, El-Sheikh A. Mathematical modeling of the biomechanics of the lamina cribrosa under elevated intraocular pressures[J]. *Journal of Biomechanical Engineering*, 2006, 128(4): 496–504.
- [42] Tian H J, Li L, Song F. Study on the deformations of the lamina cribrosa during glaucoma[J]. *Acta Biomaterialia*, 2017, 55: 340–348.
- [43] Quigley H A, Addicks E M, Green W R, et al. Optic nerve damage in human glaucoma. II: The site of injury and susceptibility to damage[J]. *Archives of Ophthalmology*, 1981, 99(4): 635–649.
- [44] Roberts M D, Grau V, Grimm J, et al. Remodeling of the connective tissue microarchitecture of the lamina cribrosa in early experimental glaucoma[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2009, 50(2): 681–690.
- [45] Sigal I A, Flanagan J G, Tertinegg I, et al. Reconstruction of human nerve heads for finite element modeling[J]. *Technology and Health Care*, 2005, 13: 313–329.
- [46] Sigal I A, Flanagan J G, Tertinegg I, et al. Modeling individual-specific human optic nerve head biomechanics. Part I: IOP-induced deformations and influence of geometry[J]. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 2009, 8: 85–98.
- [47] Sigal I A, Flanagan J G, Tertinegg I, et al. Modeling individual-specific human optic nerve head biomechanics. Part II: influence of material properties[J]. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 2009, 8: 99–109.
- [48] Sigal I A, Grimm J L, Jan N J, et al. Eye-specific IOP-induced displacements and deformations of human lamina cribrosa[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2014, 55: 1–15.
- [49] Qiu J F, Qian X Q, Cui Q Q, et al. Three-dimensional reconstruction and finite element modeling analysis of the rabbit optic nerve head in acute high intraocular pressure[J]. *Japanese Journal of Applied Physics*, 2012, 51: 067001, doi: 10.1143/JJAP.51.067001.
- [50] 邱建峰. 青光眼高眼压下的视神经乳头三维重建与仿真分析[D]. 北京: 首都医科大学生物医学工程学院, 2012.
- Qiu Jianfeng. The 3d reconstruction and finite element analysis of optic nerve head in high intraocular pressure in glaucoma[D]. Beijing: School of Biomedical Engineering, Capital Medical University, 2012.
- [51] 祁昕征, 魏超, 杨佳燕, 等. 三维有限元模型力学分析可预测视乳头的形状变化[J]. *中国组织工程研究*, 2013, 17(50): 8712–8718.
- Qi Xinzhen, Wei Chao, Yang Jiayan, et al. Shape variation of optic nerve head by mechanical analysis using three-dimensional finite element model[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2013, 17(50): 8712–8718.
- [52] Qian X Q, Zhang K Y, Liu Z C. A method to determine the mechanical properties of the retina based on an experiment *in vivo*[J]. *Bio-Medical Materials and Engineering*, 2015, 26(Suppl1): S287–S297.
- [53] Spoerl E, Boehm A G, Pillunat L E. The influence of various substances on the biomechanical behavior of lamina cribrosa and peripapillary sclera[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2005, 46: 1286–1290.
- [54] Albon J, Purslow P P, Karwatowski W S S, et al. Age related compliance of the lamina cribrosa in human eyes[J]. *British Journal of Ophthalmology*, 2000, 84: 318–323.
- [55] Braunsman C, Hammer C M, Rheinlaender J, et al. Evaluation of lamina cribrosa and peripapillary sclera stiffness in pseudoexfoliation and normal eyes by atomic force microscopy [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012, 53: 2960–2967.
- [56] Ben-shlomo G, Bakalash S, Lambrou G N, et al. Pattern electroretinography in a rat model of ocular hypertension: Functional evidence for early detection of inner retinal damage[J]. *Experimental Eye Research*, 2005, 81(3): 340–349.
- [57] Suzuki R, Oka T, Tamada Y, et al. Degeneration and dysfunction of retinal neurons in acute ocular hypertensive rats: Involvement of calpains[J]. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 2014, 30(5): 419–428.
- [58] Guo X Q, Tian B, Liu Z C, et al. A new rat model of glaucoma induced by intracameral injection of silicone oil and electrocoagulation of limbal vessels[J]. *Chinese Medical Journal*, 2011, 124(2): 309–314.
- [59] 郭学谦. 慢性高血压对大鼠视网膜和视神经损伤的在体实验研究[D]. 北京: 首都医科大学生物医学工程学院, 2010.
- Guo Xueqian. Experimental study on the damage of retina and optical nerves in rat with chronic elevated intraocular pressure[D]. Beijing: School of Biomedical Engineering, Capital Medical University, 2010.
- [60] 陈伯君, 赵明, 田蓓, 等. 小波分析在大鼠闪光视觉诱发电位特征提取中的应用[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(22): 4287–4290.
- Chen Bojun, Zhao Ming, Tian Bei, et al. Application of wavelet analysis in the feature extraction of rat flash visual evoked potential[J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2009, 13(22): 4287–4290.
- [61] 郭学谦, 田蓓, 孙世杰, 等. 高眼压对青光眼视网膜功能的影响[J]. *医用生物力学*, 2010, 25(3): 195–199.

- Guo Xueqian, Tian Bei, Sun Shijie, et al. Effect of ocular hypertension on the function of retina of glaucoma[J]. Journal of medical biomechanics, 2010, 25(3): 195-199.
- [62] 谢楠, 郭学谦, 田蓓, 等. 闪光视网膜电图时域、频域联合分析评价慢性高眼压模型大鼠的视网膜功能[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(22): 4281-4286.
- Xie Nan, Guo Xueqian, Tian Bei, et al. Combined analysis method of flash electroretinogram in domains of time and frequency to evaluate retinal functions of chronic ocular hypertension rat models[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2009, 13(22): 4281-4286.
- [63] 马丽萍, 刘浏, 郭学谦, 等. 急性高眼压作用下视神经轴浆运输与视网膜光学功能的关系[J]. 中国医学物理学, 2017, 34(10): 1035-1040.
- Ma Liping, Liu Liu, Guo Xueqian, et al. Relationship between the axonal transport of the optic nerve and the optical function of the retina in acute high intraocular pressure[J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2017, 34(10): 1035-1040.

Advances in glaucoma biomechanics research

QIAN Xiuqing, SONG Hongfang, LIU Zhicheng

Beijing Key Laboratory of Fundamental Research on Biomechanics in Clinical Application; School of Biomedical Engineering, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Abstract Glaucoma ranks the first in the irreparable blindness eye diseases in the world. As the elevated intraocular pressure is the main risk factor of visual impairment, decreasing intraocular pressure is the main treatment of glaucoma at present. Therefore, the biomechanical problem of glaucoma is an important part of the research of pathogenesis, prevention and treatment of glaucoma. The main reason of high intraocular pressure for glaucoma is the increase of outflow resistance of aqueous humor. The increase of intraocular pressure will lead to iris deformation, pupil block, change of flow field of aqueous humor in the anterior chamber, thinning thickness of optic nerve fiber layer and lamina cribrosa, and damage of visual function. Recent advances in glaucoma biomechanics are introduced from aspects of intraocular pressure measurement, measurement of aqueous humor flow, visual function impaired, etc.

Keywords elevated intraocular pressure; trabecular meshwork; aqueous humor; retina; visual function ●



(责任编辑 刘志远)