

在体兔眼虹膜材料模型的确定

张昆亚^{1,2}, 钱秀清^{1,2}, 刘志成^{1,2}

1. 首都医科大学生物医学工程学院, 北京 100069; 2. 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:确定适合表征在体虹膜力学行为的材料模型。**方法:**基于在体动物实验,建立眼前节有限元模型。假设虹膜材料分别为线弹性模型、Neo-Hookean模型和二阶Ogden模型,参考相应文献,设定材料参数范围,计算对应的虹膜特征点位移。基于在体实验的测量结果,利用目标函数,比较不同模型间的差异。**结果:**二阶Ogden模型对应的目标函数的最小值和平均值均最小,Neo-Hookean模型次之,线弹性模型的最大。**结论:**3种模型相比,二阶Ogden模型最适合用于描述在体虹膜的力学行为。

【关键词】虹膜;在体实验;材料模型;有限元方法

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2018)11-1355-05

Determination of material model for the rabbit iris *in vivo*

ZHANG Kunya^{1,2}, QIAN Xiuqing^{1,2}, LIU Zhicheng^{1,2}

1. School of Biomedical Engineering, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Beijing Key Laboratory of Fundamental Research on Biomechanics in Clinical Application, Beijing 100069, China

Abstract: Objective To determine the optimal material model for describing the mechanical responses of the rabbit iris *in vivo*. **Methods** Based on the *in vivo* animal experiments, the finite element model of the anterior segment was established. Three different models, namely linear elastic model, Neo-Hookean model and second-order Ogden model, were taken as the material model of the rabbit iris *in vivo*. The ranges of material parameters were determined according to related references, and the displacements of the characteristic points were calculated. Based on the results of *in vivo* experiments, the differences among 3 different models were compared using objective functions. **Results** The minimum and average values of the objective functions for linear elastic model were the maximum, followed by Neo-Hookean model and second-order Ogden model. **Conclusion** Among the 3 models, second-order Ogden model is the optimal material model for describing the mechanical responses of the rabbit iris *in vivo*.

Keywords: iris; *in vivo* experiment; material model; finite element method

前言

青光眼是由高眼压、年龄及遗传等因素联合作用产生的以特征性视盘结构、视神经纤维结构及视功能缺损为共同特征的疾病^[1]。高眼压是青光眼的重要病理特征,眼压升高程度与青光眼的患病类型密切相关。眼压升高过程中,前后房压强差的不均衡会致使虹膜发生变形。闭角型青光眼患者的虹膜向前膨隆,房角近似关闭;色素性青光眼患者的虹膜向后凹陷,后房变小,虹膜与晶体上表面近似贴合。可见,根据虹膜的形态变化可以对某些青光眼的病程进行监测。由于虹膜

的变形受到其力学特性和虹膜(或眼前节)结构等因素的影响,因此,为了深入认识某些眼病的病理过程,了解虹膜的力学特性非常必要。

目前,虹膜力学特性主要基于实验方法获得。Whitcomb等^[2]和Heys等^[3]通过拉伸实验,获得了虹膜的材料参数;有研究者通过压痕实验^[4-5],获得了虹膜组织的瞬时模量和平衡模量;刘志成团队基于整体膨胀实验^[6-10],分别获得了兔眼和猪眼虹膜的整体力学响应。考虑到虹膜材料本身比较复杂,单从实验曲线获得的某些材料特性不足以描述虹膜的力学响应,为此,研究者将实验测试和有限元方法相结合,确定虹膜的材料特性。Lei等^[11]依据猪眼虹膜整体膨胀实验,推导出虹膜径向和环向的弹性力学参数。杨进等^[12]建立有限元模型,假设虹膜为线弹性模型,模拟整体膨胀实验过程,通过对比模拟结果与实验测量结果的差异,获得了虹膜的弹性模量。Jouzdani等^[13]在假设虹膜基质、瞳孔开

【收稿日期】2018-09-26

【基金项目】国家自然科学基金(31570952)

【作者简介】张昆亚,副主任技师,研究方向:眼生物力学测量方法、技术及有限元模拟,E-mail: zhangky@ccmu.edu.cn

【通信作者】刘志成,教授,E-mail: zcliu@ccmu.edu.cn

大肌和瞳孔扩约肌分别为Neo-Hookean材料时,假设3种成分的材料参数范围,建立有限元模型,模拟压痕实验,获得了对应的虹膜力学响应。Zhang等^[14]利用有限元方法模拟在体实验,假设虹膜是二阶Ogden模型,计算了虹膜的材料参数。

可见,目前对虹膜的本构模型没有统一的认识,虹膜主要被认为是线弹性材料^[12]、Neo-Hookean材料^[13,16]和Ogden材料^[14,16]。因此,本文基于在体实验虹膜形态变化规律为参考,考虑到眼前节结构的相似性和力学响应的一致性,研究中随机抽取一个样本,建立基于眼前节真实结构的有限元模型。假设虹膜分别为上述3种材料模型时,根据文献确定虹膜的材料参数范围,研究不同模型参数对在体虹膜力学响应的影响,确定能够更好模拟在体虹膜形态变化的材料模型。

1 在体动物实验

1.1 实验动物的选择

考虑到兔眼几何尺寸与人眼类似,其眼轴长度、瞳孔直径等与人眼数据接近,因此实验中选用新西兰白兔作为实验对象。

实验中选用体质量为2.5~3.0 kg的成年新西兰白兔,普通级,雌雄不拘,无眼疾,由首都医科大学实验动物中心提供。实验过程中对动物的处置方法符合动物伦理学要求。

1.2 实验步骤

动物称体质量后,采用浓度为20%的乌拉坦溶液以7.5 mL/kg的剂量经耳缘静脉麻醉动物,后固定动物,利用盐酸丙美卡因对眼表进行麻醉。取24G Y型静脉留置针(BD REF383405),分别于角巩膜缘以水平向上30°左右进针^[17],针尖于虹膜上方进入前房,到达瞳孔中央上方时,将针芯退出,待稳定后,记录初始眼压数值。后将第2只静脉留置针于角巩膜缘向下1~2 mm处向下进针,到达虹膜中部,退出针芯,稳定后,记录眼压,眼压数值与前房相当时,表明进针成功。

对眼表涂抹耦合剂,调整超声探头至图像清晰,记录眼前节的初始形态。微量注射泵以100 $\mu\text{L}/\text{min}$ 注入生理盐水,前房眼压达到60 mm·Hg时停止。注水过程中,传感器实时记录前、后房眼内压,小动物超声影像系统记录眼前节形态图像,记录间隔为6 s。

在体实验结果表明虹膜的形态变化主要包括虹膜的位移和变形。考虑到虹膜表面不光滑,存在凹凸不平的点,我们称为特征点,根据眼前节图像序列,将特征点位移变化的计算结果作为实验测量与有限元计算的对照指标。

本研究中仅考虑特征点沿着Y轴的位移 U_y ,原

因如下,虹膜的主动变形使得瞳孔缩放很大,即沿着X轴方向变形;而当虹膜在外力作用下发生被动变形时,眼前节的结构使得虹膜主要表现为膨隆或凹陷,即沿着Y轴变形。本研究中,由于实验过程中外界光照条件等保持恒定,基本不会引起虹膜各肌肉的主动收缩,虹膜只发生被动变形。因此,可以通过特征点的位移 U_y 表征虹膜的形态变化。

根据同一样本的眼前节图像序列,由于特征点的特征非常细微,因此通过两个操作者同时对图像序列的特征点进行标记,获取特征点位移坐标,计算特征点的位移变化。

2 眼前节有限元模型的建立和计算

2.1 眼前节有限元模型的建立

对初始图像(灌注前的在体兔眼眼前节图像)进行阈值分割,确定角膜、晶体和虹膜的边界,分别利用SOLIDWORKS软件(Version 2012; Dassault Systemes S.A)和ABAQUS软件(Version 6.12; Simulia),建立眼前节的几何模型和轴对称的有限元模型。

针对眼前节的轴对称有限元模型,采用的网格类型主要是四节点双线性、考虑了缩减积分和沙漏控制的杂交元(CAX4RH),过渡区域处采用三节点线性单元(CAX3)。针对上述两种网格类型,各组织的网格数量如下:虹膜分别为822和14个;角膜分别为2 385和40个;晶体分别为788和12个。

有限元模型中,考虑到角膜的材料特性对虹膜的变形影响很小,将角膜简化为线弹性材料,弹性模量为19.8 MPa,泊松比为0.49^[18];考虑晶体在加压过程中变形很小,我们将其简化为刚体。另外,由于房水流动速度很慢,一般在2~3 $\mu\text{L}/\text{min}$,所以,本研究不考虑房水流动对虹膜变形的影响,直接将房水的压力作用于虹膜表面。

接触的设置前房灌注过程中,虹膜内缘与晶体前表面之间的相互作用,通过对二者进行接触分析实现,摩擦系数为0.1。

约束和载荷的设置虹膜根部与角膜内表面进行粘接。实验中,由于角巩膜缘变形可忽略,因此将角巩膜缘下表面进行固定。有限元模型中,晶体仅沿Y方向($U_x=U_z=0.0$)移动,眼压升高时,前房深度增加,前房深度和眼内压呈线性关系变化^[14]。由于前房深度增加量与晶体后移量相等,因此可以得到不同眼内压下对应的晶体下移量。假设晶体为刚体,在压强差作用下,对晶体的位移进行约束,位移幅度等于晶体下移量。通过对虹膜前、后表面施加压强差模拟在体实验过程,加压幅度小于25 mm·Hg。

2.2 在体虹膜材料参数范围的选取

假设在体虹膜分别为线弹性材料、Neo-Hookean材料和二阶Ogden材料。参考文献[2-3, 14-15, 19], 确定虹膜材料的参数范围。

保持材料模型中的其他参数不变,只改变一个材料参数,获得特征点的位移 U_y 。如果模拟结果落在 1.0 ± 0.4 实测结果区间范围内,则表明该组材料参数有效,称该组参数为有效参数。

假设虹膜为线弹性材料,依据文献[2-3],参数范围设置为0.3~7.8 MPa,泊松比为0.49。参数的选取间隔为0.5 MPa,共计算16个模型。

对于不可压缩的Neo-Hookean材料,其应变能函数如下:

$$U = C_{10}(\bar{I}_1 - 3) \quad (1)$$

其中, U 为应变能函数, C_{10} 为一个材料参数, \bar{I}_1 为偏应变不变量。根据文献[19],本研究中 C_{10} 的参数范围是0.1~1.0 MPa,参数间隔为0.1 MPa,共计算10个模型。

对于不可压缩的Ogden材料,其应变能函数^[20]如下:

$$U = \sum_{i=1}^N \frac{2\mu_i}{\alpha_i} (\bar{\lambda}_1^{\alpha_i} + \bar{\lambda}_2^{\alpha_i} + \bar{\lambda}_3^{\alpha_i} - 3) \quad (2)$$

其中 α_i 、 μ_i 和 N 为材料参数, U 为应变能, λ_i 为伸长量。本研究中 N 取2。

依据文献[14, 16], μ_1 和 μ_2 的材料参数范围是0.01~0.10 MPa,参数间隔为0.01 MPa, α_1 和 α_2 的材料参数范围是10~100。由于二阶Ogden模型的材料参数较多,为了简化计算,首先做材料参数的敏感性分析。具体操作为:取一组材料参数 α_1 和 α_2 为60, μ_1 和 μ_2 为0.6时,固定其中3个参数,将另一个材料参数变化 $\pm 25\%$,计算特征点位移幅度的变化。当各参数变化幅度相同时,根据位移幅度的变化情况,确定材料参数的敏感性。位移幅度变化越大,说明此参数越敏感。

3 结果

3.1 在体虹膜特征点的位移幅度随前后房压强差的变化

在体虹膜特征点位移幅度随前后房压强差的变化如图1所示,随着眼内压的升高,特征点位移幅度逐渐增大,最大位移范围在0.15~0.22 mm。

3.2 各种材料模型对应的有限元计算结果

在体虹膜为线弹性材料时,特征点位移幅度随材料参数的变化规律如图2所示。弹性模量 E 越小,特征点的位移幅度越大。材料参数的变化可引起位移幅度发生0.625 mm的变化。从图2可以看出,当弹性模量大于3.3 MPa时,模拟结果与实验测量结果比较接近。

虹膜材料为Neo-Hookean材料的模拟结果如图3

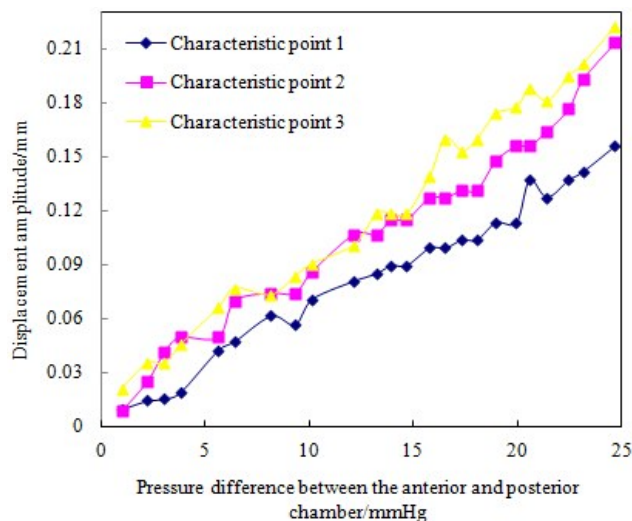


图1 在体虹膜特征点位移幅度随眼内压的变化

Fig.1 Variation of displacement amplitude of characteristic points in vivo with varying intraocular pressures

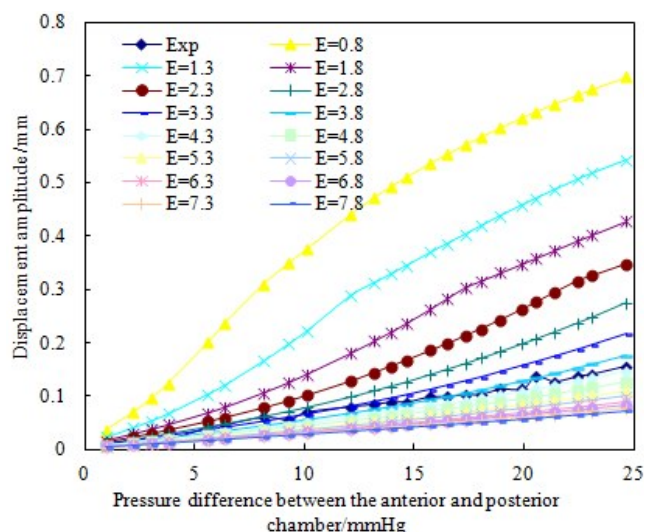


图2 虹膜为线弹性材料时,特征点位移幅度随材料参数的变化趋势

Fig.2 Variation of displacement amplitude of characteristic points with different mechanical parameters of linear elastic model

所示。在体虹膜为Neo-Hookean材料时,材料参数 C_{10} 越小,特征点的位移幅度越大。当 C_{10} 小于0.3 MPa时,位移幅度随压强差的非线性变化趋势明显;材料参数 C_{10} 从0.1 MPa变化到1.0 MPa时,特征点位移幅度的变化为0.203 mm; C_{10} 大于3.3 MPa时,模拟结果与实验测量结果比较接近。

虹膜材料为Ogden材料的计算结果对二阶Ogden模型进行材料参数敏感性分析的结果发现,相比 μ_1 和 μ_2 , α_1 和 α_2 更敏感。考虑到 α_1 、 α_2 和 μ_1 、 μ_2 对特征点位移幅度的影响相同,我们仅对其中的一组参数进行分析。

在体虹膜为Ogden材料,特征点位移随材料参数的

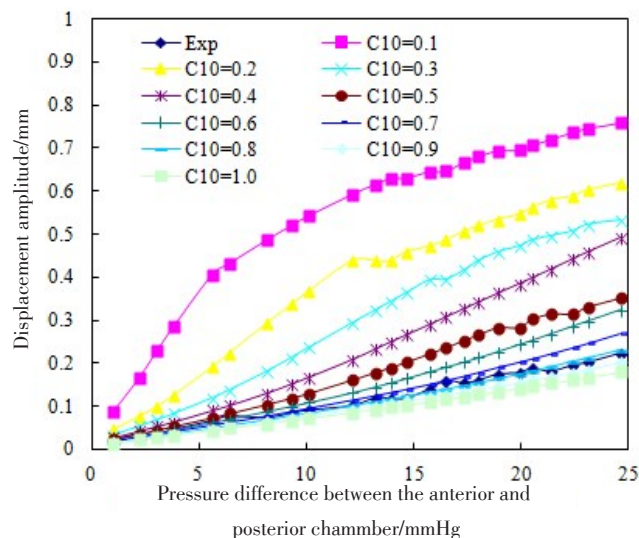
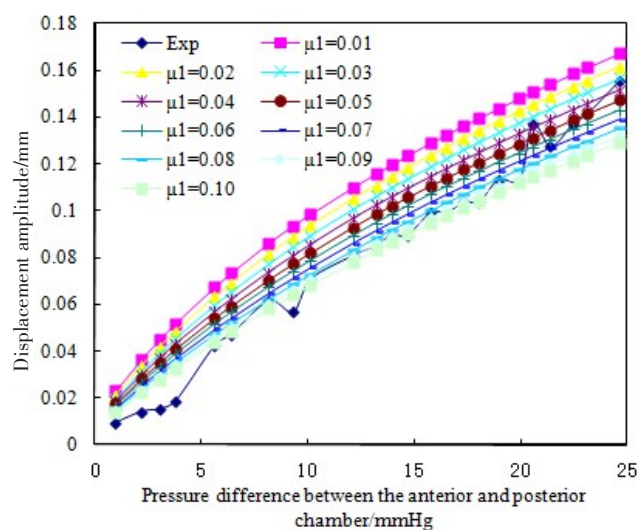
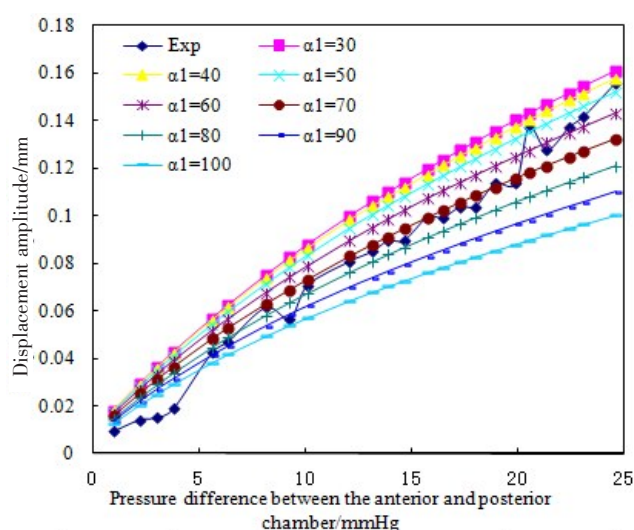


图3 在体虹膜为Neo-Hookean材料时,特征点位移幅度随材料参数的变化趋势

Fig.3 Variation of displacement amplitude of characteristic points with different material parameters of Neo-Hookean model



a: $\alpha_1=60$



b: $\mu_1=0.06$

图4 在体虹膜为Ogden材料时,特征点位移幅度随材料参数的变化趋势

Fig.4 Variation of displacement amplitude of characteristic points with different material parameters of Ogden model

表1 材料模型计算次数的有效性

Tab.1 Effectiveness of calculation times for different material models

Material model	Calculation times	Effective calculation times	Effectiveness/%
Linear elastic	16	4	25
Neo-Hookean	10	4	40
Ogden	100	46	46

实验测量结果附近的比例情况,但无法量化模拟结果与实验测量结果的差异,基于此,我们通过公式(3)的目标函数对二者的差异进行量化。

变化趋势如图4所示。当 α_1 固定时,如图4a所示,位移幅度随着 μ_1 增加而减小, μ_1 的变化引起位移幅度变化0.038 mm。当 μ_1 固定时,如图4b所示,位移幅度随着 α_1 的增加而减小, α_1 变化引起位移幅度变化0.061 mm。可见, α_1 的变化对位移幅度的变化影响更大。

3.3 各种材料模型对应的有限元计算结果的比较

根据参数范围、有效参数范围的定义,将上述3种材料的计算结果进行总结。有效参数对应的计算称为有效计算。有效计算次数与总计算次数的比值,我们定义为有效性。我们将有效性作为评价材料模型的一个标准,比值越高,表明该模型越适合描述在体虹膜的力学行为。如表1对各种材料模型对应的有效性进行了总结,可见,Ogden材料模型对应的计算有效性最高,其次是Neo-Hookean模型,线性模型的计算有效性最差。

材料模型计算次数的有效性反映了模拟结果在

$$\varepsilon = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \sum_{p=1}^P (u^{\text{exp}} - u^{\text{sim}})^2 \quad (3)$$

其中, N 表示特征点个数, P 表示压强差的个数。 u^{exp} 表示实验测量结果, u^{sim} 表示模拟结果。 ε 值越小,表明模拟结果与实测结果越吻合,对应的材料参数越能反应在体虹膜的力学特性。在有效材料参数范围内,比较各模型参数对应的 ε 值,包括最小值 ε_{\min} 和平均值 $\bar{\varepsilon}$,结果如表2所示。3种模型的比较结果表明相比线弹性和Neo-Hookean模型,Ogden模型最适合用于描述在体虹膜的力学行为。最小 ε_{\min} 对应的材料参数 α_1 和 μ_1 分别是70和0.1。

表2 不同材料模型对应的 ε 值Tab.2 ε values for different material models

Material model	$\varepsilon_{\min} \cdot 10^{-3}/\text{mm}^2$	$\bar{\varepsilon} \cdot 10^{-3}/\text{mm}^2$
Linear elastic	13.701	16.546
Neo-Hookean	12.687	17.252
Ogden	6.534	13.397

4 讨论

虹膜的力学行为通常用线弹性材料、Neo-Hookean模型、Ogden模型来描述,在虹膜材料的参数范围内,笔者研究了材料参数变化对其力学响应的影响,通过目标函数量化了模拟结果与实验测量结果的差异,研究结果表明二阶Ogden模型更适合描述在体虹膜的力学行为。

杨进等^[16]基于虹膜整体膨胀实验,结合有限元方法,对离体虹膜的力学行为进行模拟,研究结果表明虹膜材料为Ogden模型最适合用来描述整体膨胀实验,与本研究结论一致。虽然在体实验和离体实验差别较大,但二者获得了一致的结论。笔者认为原因如下,首先,整体膨胀实验保留了虹膜形状的完整性,模拟了虹膜晶体之间的相互作用,虽然二者之间的相互作用只是瞳孔完全阻滞,但是二者的相对位置关系和边界条件均与在体情况相似。此外,整体膨胀实验中将虹膜膨胀的最高点作为实验测量与模拟结果进行比较的指标,本研究中将虹膜表面特征点的位移变化作为指标研究,二者存在相似性。由此可见,虹膜的形状影响其力学响应。Jouzdani^[13]对离体虹膜进行压入实验,假设虹膜为Neo-Hookean材料,利用有限元方法模拟压入实验过程,研究者自认为模拟效果与实验测量符合程度不够,笔者认为原因极可能是实验过程中虹膜材料形状与在体时差异较大。

研究结果表明二阶Ogden模型的模拟结果与实验测量结果更符合,也得到了最小 ε 值对应的材料参数。但是由于本章研究的材料参数均是对初始材料范围进行等间隔分割获得,最终获得最小 ε 值对应的也仅是相对优的材料参数。虽然,本研究可以确定出在体虹膜力学行为的最优模型,但不同模型间的比较结果不够精确。因此,考虑到文献[14]中已经采用优化算法获得虹膜的材料参数,后续研究中,可以通过优化算法,获得不同材料模型对应的最优材料参数,通过比较目标参数,进而获得不同模型间更准确的量化差异。

【参考文献】

[1] SCHACKNOW P N, SAMPLES J R. The glaucoma book[M]. New York: Springer, 2010: 3-21.

- [2] WHITCOMB J E, BARNETT V A, OLSEN T W, et al. *Ex vivo* porcine iris stiffening due to drug stimulation[J]. *Exp Eye Res*, 2009, 89(4): 456-461.
- [3] HEYS J, BAROCAS V H. Mechanical characterization of the bovine iris[J]. *J Biomech*, 1999, 32(9): 999-1003.
- [4] YOO L, REED J, SHIN A, et al. Characterization of ocular tissues using microindentation and hertzian viscoelastic models[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6): 3475-3482.
- [5] WHITCOMB J E, AMINI R, SIMHA N K, et al. Anterior-posterior asymmetry in iris mechanics measured by indentation[J]. *Exp Eye Res*, 2011, 93(4): 475-481.
- [6] 刘志成, 林丁, 王玉慧, 等. 虹膜组织力学特性研究的实验方法探索[J]. *中国医学物理学杂志*, 2001, 18(4): 234-236.
- [7] LIU Z C, LIN D, WANG Y H, et al. A study of experiment method to measure mechanical property of iris tissue[J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2001, 18(4): 234-236.
- [8] 刘志成, 王玉慧, 张昆亚, 等. 兔眼虹膜组织力学特性的实验研究[J]. *中国医学物理学杂志*, 2002, 19(1): 40-42.
- [9] LIU Z C, WANG Y H, ZHANG K Y, et al. A experimental research on biomechanical properties of iris tissue of rabbits[J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2002, 19(1): 40-42.
- [10] 刘志成, 林丁, 宋红芳, 等. 虹膜组织力学特性的实验研究[J]. *医用生物力学*, 2004, 19(2): 84-87.
- [11] LIU Z C, LIN D, SONG H F, et al. An experimental study on biomechanical properties of iris tissue[J]. *Journal of Medical Biomechanics*, 2004, 19(2): 84-87.
- [12] 雷玉玺, 张昆亚, 宋红芳, 等. 猪眼虹膜力学特性的实验研究[J]. *北京生物医学工程*, 2007, 26(3): 308-311.
- [13] LEI Y X, ZHANG K Y, SONG H F, et al. Experimental study on the mechanical characterization of porcine iris[J]. *Beijing Biomedical Engineering*, 2007, 26(3): 308-311.
- [14] 薄雪峰, 曹海勇, 杨进, 等. 模拟瞳孔阻滞及虹膜膨隆的实验系统和方法[J]. *首都医科大学学报*, 2009, 30(6): 799-811.
- [15] BO X F, CAO H Y, YANG J, et al. Experimental system and method to research pupil-blocking and passive deformation of iris tissue[J]. *Journal of Capital Medical University*, 2009, 30(6): 799-811.
- [16] LEI Y, ZHANG K, CHEN C, et al. Experimental research on the mechanical properties of porcine iris[J]. *Clin Biomech*, 2008, 23: S83-S87.
- [17] 杨进, 薄雪峰, 钱秀清, 等. 基于整体膨隆实验的虹膜弹性模量求解方法[J]. *医用生物力学*, 2010, 25(3): 182-185.
- [18] YANG J, BO X F, QIAN X Q, et al. Measuring iris elastic modulus based on holistic iris deformation experiment[J]. *Journal of Medical Biomechanics*, 2010, 25(3): 182-185.
- [19] JOUZDANI S. Biomechanical characterization and computational modeling of the anterior eye[D]. Minnesota: University of Minnesota, 2013.
- [20] ZHANG K Y, QIAN X Q, MEI X, et al. An inverse method to determine the mechanical properties of the iris *in vivo*[J]. *Biomed Eng Online*, 2014, 13: 66.
- [21] JOUZDANI S, AMINI R, BAROCAS V H. Contribution of different anatomical and physiologic factors to iris contour and anterior chamber angle changes during pupil dilation: theoretical analysis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(4): 2977-2984.
- [22] 杨进. 基于整体膨隆实验的虹膜力学特性研究[D]. 北京: 首都医科大学, 2011.
- [23] YANG J. The research on mechanical properties based on holistic iris deformation experiment[D]. Beijing: Capital Medical University, 2011.
- [24] 张昆亚, 崔倩倩, 钱秀清, 等. 在体兔眼压强-体积关系的实验研究[J]. *医用生物力学*, 2011, 26(2): 137-141.
- [25] ZHANG K Y, CUI Q Q, QIAN X Q, et al. Research on pressure-volume relations for the rabbit eye *in vivo*[J]. *Journal of Medical Biomechanics*, 2011, 26(2): 137-141.
- [26] HJORTDAL J O. Regional elastic performance of the human cornea[J]. *J Biomech*, 1996, 29(7): 931-942.
- [27] GUNDIAH N, RATCLIFFE M B, PRUIT L A. Determination of strain energy function for arterial elastin: experiments using histology and mechanical tests[J]. *J Biomech*, 2007, 40(3): 586-594.
- [28] OGDEN R W. Nearly isochoric elastic deformations: application to rubberlike solids[J]. *J Mech Phys Solids*, 1978, 26(1): 37-57.

(编辑:薛泽玲)