

文章编号:1004-7220(2011)01-0137-05

## 在体兔眼压强-体积关系的实验研究

张昆亚, 崔倩倩, 钱秀清, 全海英, 刘志成

(首都医科大学 生物医学工程学院, 北京 100069)

**摘要:** 目的 获得在体兔眼眼内压与眼球体积变化的关系。方法 通过对在体兔眼前房以  $20 \mu\text{L}/\text{min}$  的速度注入生理盐水 100 min, 记录眼内压随注水时间的变化数据。结果 眼内压随注水时间的曲线呈非线性变化, 可用分段函数拟合。曲线的上升段存在一特点(定义为拐点), 此点前后的眼球刚度系数分别为  $(4.02 \pm 0.86) \text{ mmHg}/\mu\text{L}$  和  $(2.43 \pm 0.94) \text{ mmHg}/\mu\text{L}$  ( $1 \text{ mmHg} = 9.8 \text{ Pa}$ ), 有显著性差异。结论 拐点的存在具有普遍性, 注水速度和拐点位置均对眼球刚度系数有影响。眼内压随注水时间的拟合函数中部分拟和参数具有较明确的生理意义。

**关键词:** 在体兔眼; 压强体积关系; 力学特性; 眼球刚度

中图分类号: R3 文献标志码: A

## Research on pressure-volume relations for the rabbit eye *in vivo*

ZHANG Kun-ya, CUI Qian-qian, QIAN xiu-qing, QUAN Hai-ying, LIU Zhi-cheng

(School of Biomedical Engineering, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

**Abstract:** **Objective** To obtain pressure-volume relationship for the rabbit eye *in vivo*. **Method** Physiological salt solution was injected with the rate of  $20 \mu\text{L}/\text{min}$  through the limbus to the anterior chamber of the rabbit eye for 100 min and the intraocular pressure (IOP) was recorded. **Results** The relationship between IOP and injection time could be fitted to a segmented function with a characteristic point called IOPg. The ocular rigidity coefficients before and after this IOPg were  $(4.02 \pm 0.86) \text{ mmHg}/\mu\text{L}$  and  $(2.43 \pm 0.94) \text{ mmHg}/\mu\text{L}$ , respectively ( $1 \text{ mmHg} = 9.8 \text{ Pa}$ ), showing significant difference. **Conclusions** IOPg existed in all curves of IOP and injection time and the ocular rigidity coefficients were dependent on the injection rate and position of IOPg. Parameters of the fit function between IOP and injection time have definite physiological significance.

**Key words:** Rabbit eye *in vivo*; Pressure-volume relationship; Mechanical properties; Ocular rigidity

青光眼是一组以视网膜节细胞凋亡、视神经乳头损伤和进行性视野缺损为共同特征的不可逆视神经退行性损伤疾病<sup>[1]</sup>, 是全球第一大致盲眼病。国人浅前房及窄房角等解剖特点导致我国原发性闭角型青光眼患病率极高, 约为白种人的 10~15 倍。目前, 高眼压被认为是青光眼发生和发展过程中的主要危险因素<sup>[2]</sup>。眼内压的升高伴随着眼球体积的变化, 因此, 研究眼球体积在高眼压作用下的变形规

律对于青光眼致盲机理的研究具有重要意义。

眼球整体力学性质的研究始于 20 世纪 70 年代。Woo 等<sup>[4]</sup>发现眼压与眼球体积平方相关。Purslow 等<sup>[3]</sup>利用球形薄壁管应力方程, 得出眼球壁的弹性模量与其外壁半径 4 次方相关。David 等<sup>[5]</sup>得出眼球压强体积关系为非线性。理论建模外, 实验中通常采用眼球刚度系数量化眼球压强体积关系。研究表明开角型青光眼患者的眼球刚度系数明

收稿日期: 2010-09-13; 修回日期: 2010-12-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30600150, 10802053, 30670514), 教育部科学技术研究重点项目(207001), 北京市教育委员会科技发展计划项目(KZ200710011010, KM200710025009), 北京市属市管高等学校人才强教计划资助项目, 北京市科技新星培养计划(2007A076)。

通讯作者: 刘志成, Tel: (010)83911559; E-mail: zcliu@ccmu.edu.cn。

显偏高<sup>[6-7]</sup>。近视眼患者的眼球刚度系数是否降低,一直存在争议<sup>[8-11]</sup>。年龄相关性新生血管性黄斑变性患者的眼球刚度系数偏高<sup>[12]</sup>。糖尿病及高血压患者的眼球刚度系数则未见异常<sup>[13]</sup>。

由于眼球刚度系数不能全面反映眼球的整体力学特性,本文通过对在体兔眼前房以恒定速度注入生理盐水,监测眼内压变化,得出眼内压随注水时间的变化规律。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验装置

注水速度恒定时,眼球体积变化量与注水时间相关,为此,本文通过量化眼内压与注水时间的关系,间接获得在体兔眼压强-体积关系。实验设计包括注水装置及眼内压监测装置(见图1)。

利用微量注射泵(TJ-3A Longer Pump,保定兰格恒流泵有限公司)对在体兔眼前房注水,硅胶管与24GA Y型密闭式静脉留置针相连;留置针刺入兔眼前房,分叉端与传感器(SPR-320,AD Intrument-co)相连。微量注射泵可严格控制注入兔眼前房液体的速度,传感器可实时记录眼内压的变化。

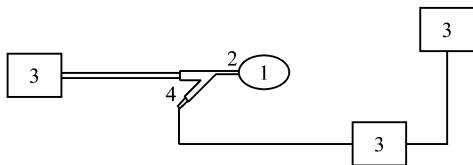


图1 实验装置示意图

(1. 在体兔眼眼球;2. 24-Gauge Y型静脉留置针;3. 微量注射泵;4. 压力传感器;5. A/D转换模块;6. 电脑)

Fig.1 Sketch of the experimental apparatus

房水产生速度为 $2 \sim 3 \mu\text{L}/\text{min}$ ,参考眼压的病理范围,考虑注水速度对眼球体积膨胀速度的影响,实验中选择注水速度为 $20 \mu\text{L}/\text{min}$ ,注水时间选取为100 min。

### 1.2 实验动物选择

选择质量为 $2.0 \sim 3.0 \text{ kg}$ 的成年健康新西兰白兔,雌雄不拘,普通级,由首都医科大学实验动物中心提供(许可证号:SCXK(京)2005-0009)。实验过程中对动物的处置方法符合动物伦理学要求。

### 1.3 实验步骤

对动物称重,用20%的乌拉坦溶液以 $7.5 \text{ mL}/\text{kg}$

的剂量沿耳缘静脉注射。麻醉后,将兔固定。放入开睑器,取密闭式静脉留置针于角巩膜缘以水平向上 $30^\circ$ 进针<sup>[14]</sup>。进针稳定后,记录麻醉状态下在体兔眼的眼内压。开启微量注射泵,对兔眼前房以 $20 \mu\text{L}/\text{min}$ 的速度连续注入生理盐水100 min,记录眼内压变化至注水结束后2 h。

## 2 结果与分析

### 2.1 实验结果描述

实验中获得10例有效样本,眼内压随注水时间的变化趋势基本一致(见图2)。注水初期,眼内压随注水时间快速增加,峰值过后,眼内压快速下降,后缓慢下降,最终稳定。

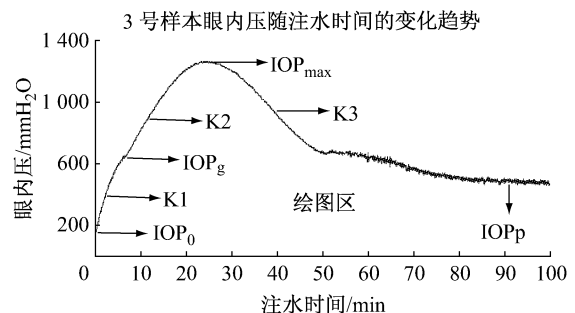


图2 眼内压随注水时间的变化趋势

Fig.2 Curve between the IOP and injection time

### 2.2 实验曲线特征量定义

为了描述眼内压随注水时间的变化规律,本文采用自定义的特征量量化二者关系,如图2所示。特征斜率 $K1$ 、 $K2$ 和 $K3$ 表示眼内压与注水时间近似呈线性变化,该数值是通过将相应曲线段的眼内压与注水时间的数据进行线性拟合获得。 $K2$ 线段起始点定义为拐点( $IOP_g$ );眼内压最大值对应于峰值( $IOP_{max}$ );注水末期,眼内压趋于稳定,对应曲线上的平台点( $IOP_p$ )。本文选用的单位为毫米水柱( $\text{mmHg}$ ,  $1 \text{ mmHg} = 9.8 \text{ Pa}$ )。

### 2.3 实验结果

#### 2.3.1 特征量结果描述

注水开始( $7.22 \pm 3.63$ ) min时,眼内压与注水时间的曲线出现拐点,眼内压为( $654.50 \pm 64.44$ )  $\text{mmHg}$ ;注水( $25.97 \pm 3.99$ ) min时,眼内压达到峰值( $1269.00 \pm 250.00$ )  $\text{mmHg}$ ;注水( $82.00 \pm 6.24$ ) min时,眼内压稳定于( $497.50 \pm 57.12$ )  $\text{mmHg}$ 。

特征斜率  $K_1$ 、 $K_2$  和  $K_3$  分别为  $(80.46 \pm 17.16)$  mmH<sub>2</sub>O/min、 $(48.57 \pm 18.84)$  mmH<sub>2</sub>O/min 和  $(-22.83 \pm 9.13)$  mmH<sub>2</sub>O/min, 且  $K_1 > K_2 > K_3$ 。单因素重复测量数据方差分析结果表明特征斜率间有显著性差异。

### 2.3.2 眼球刚度系数

眼球刚度系数可表示为眼内压变化量与体积变化量的比值<sup>[10-12]</sup>, 注水速度恒定时, 眼球刚度系数为

$$r = K / (20 \times 13.6) \quad (1)$$

式中:  $K$  为曲线的特征斜率, 20 表示注水速度, 13.6 表示水银的密度。拐点前后的眼球刚度系数分别为  $(4.02 \pm 0.86)$  mmH<sub>2</sub>O/ $\mu$ L 和  $(2.43 \pm 0.94)$

mmH<sub>2</sub>O/ $\mu$ L, 单因素方差分析结果表明两者有显著性差异。

### 2.3.3 实验曲线拟合结果

通过分析, 采用分段函数对平均眼内压随注水时间变化的曲线进行拟合, 拟合结果为

$$\left. \begin{aligned} y &= kt + b, & t < 6 \\ y &= y_0 + A(1 - e^{-(t-t_0)/b_1})^p \cdot e^{-(t-t_0)/b_2} \end{aligned} \right\} \quad (2)$$

$t > 6$

式中:  $y$  表示眼内压, 单位为 mmH<sub>2</sub>O;  $t$  表示注水时间, 单位为 min。曲线中拟合参数如表 1 所示, 拟合结果如图 3 所示。

表 1 曲线拟合参数 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.1 Fitting parameters

$k$	$b$	$y_0$	$t_0$	$A$	$p$	$b_1$	$b_2$
$74.86 \pm 0.36$	$170.48 \pm 1.25$	$414.79 \pm 2.65$	$-3.85 \pm 1.13$	$4293.33 \pm 111.36$	$6.72 \pm 1.19$	$9.46 \pm 0.32$	$22.08 \pm 0.35$

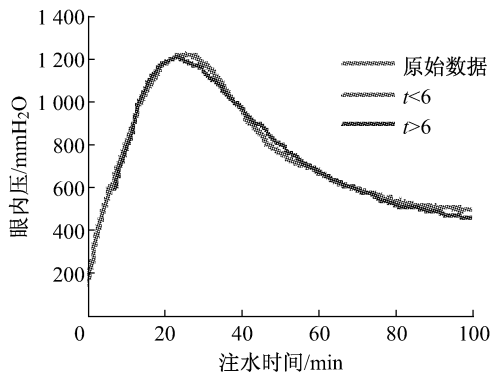


图 3 实验曲线拟合结果

Fig.3 Fitting result

### 2.3.4 初始眼内压与压强恢复数值间的差异比较

初始眼内压与注水结束后眼内压恢复值作配对  $t$  检验,  $P$  值为 0.003, 表明注水结束后眼内压恢复值  $(221.50 \pm 46.07)$  mmH<sub>2</sub>O 明显高于初始眼内压  $(167.92 \pm 31.37)$  mmH<sub>2</sub>O, 这提示眼内高压已形成。

## 3 讨论与结论

### 3.1 曲线趋势

实验初期, 眼内压快速上升, 拐点后, 眼内压随注水时间的变化稍缓于拐点前, 推测拐点极有可能

是房水外流加速的起点。拐点后, 房水排出速度不断增加, 直至房水排出速度与注入速度相等, 此时流阻最小, 眼内压出现峰值。之后, 房水排出速度继续增加, 致使眼内压快速下降, 生物体不断对房水排出通道进行调节, 最终房水排出速度与注水速度再次相等, 眼内压达到稳定。

### 3.2 拐点

由于拐点很可能与房水外流通道打开情况相关, 为了确定拐点存在的影响因素, 本文分析了表 2 实验条件下的拐点情况, 结果如图 4 所示。图 4 表明拐点的存在具有普遍性, 与注水速度和注水时间无关。因此认为拐点极有可能是眼球整体力学特性的一个重要特征。不同注水速度下的拐点信息如图 5 所示。将拐点眼内压和拐点注水量作单因素方差分析, 结果如表 3、4 所示。

表 2 各组实验条件

Tab.2 Experimental conditions

实验分组	注水速度/ $(\mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1})$	注水时间/min	样本数量
1	20	100	10
2	30	10	8
3	50	5	7

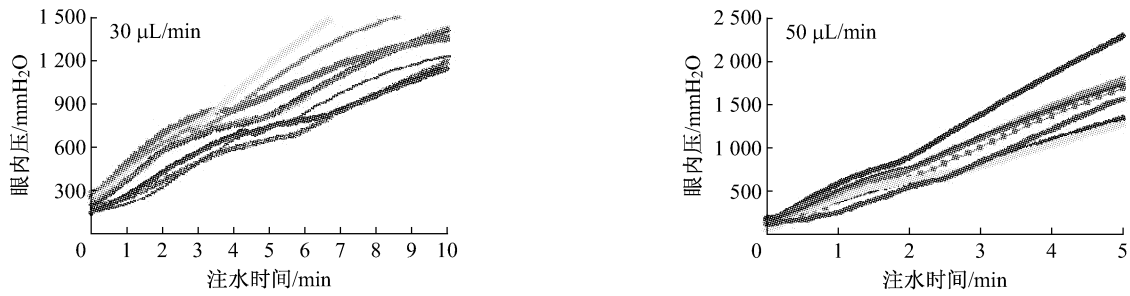


图4 不同注水速度下,眼内压随注水时间的变化趋势  
Fig. 4 Curves between IOP and injection time at different rate

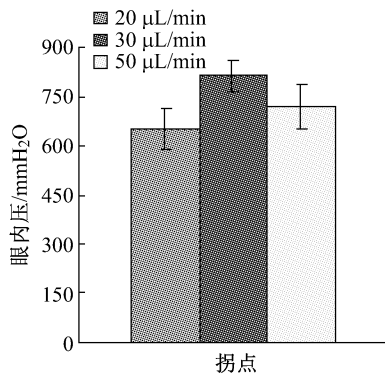


图5(a) 拐点眼内压  
Fig. 5(a) IOP at the point of IOPg

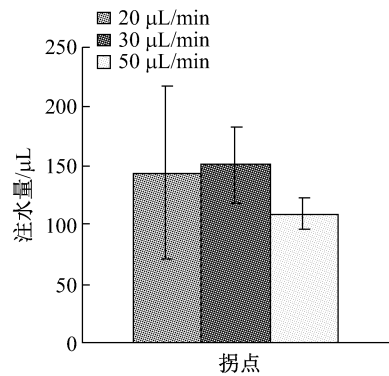


图5(b) 拐点注水量  
Fig. 5(b) Rejection volume at the point of IOPg

表3 拐点对应的眼内压数据统计结果

Tab.3 Statistic analyses results of IOP from IOPg

	1组 vs 2组	1组 vs 3组	2组 vs 3组
<i>P</i>	0.037	0.005	0.410

表4 拐点对应的注水量数据统计结果

Tab.4 Statistic analyses results of rejection volume from IOPg

	1组 vs 2组	1组 vs 3组	2组 vs 3组
<i>P</i>	0.084	0.078	0.967

眼球刚度系数比较结果如图6所示,注水速度为20 μL/min时,拐点前后的眼球刚度系数分别为(4.02 ± 0.86) mmH<sub>2</sub>O/μL和(2.43 ± 0.94) mmH<sub>2</sub>O/μL;注水速度为30 μL/min时,拐点前后的眼球刚度系数分别为(8.45 ± 1.68) mmH<sub>2</sub>O/μL和(6.47 ± 1.55) mmH<sub>2</sub>O/μL。析因分析结果表明注水速度和拐点位置均对眼球刚度系数有影响。

### 3.3 曲线拟合参数的意义

由式(2)得到的部分拟合参数与实验数据之间存在较明显的对应关系,如表5所示。由表5可以

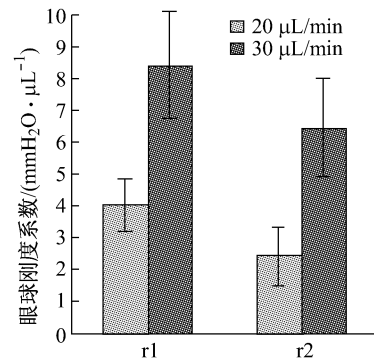


图6 拐点前后的眼球刚度系数  
Fig. 6 Ocular rigidity coefficient before and after IOPg

看出, $b_1$ 与拐点注水时间相关; $b_2$ 与峰值注水时间相关;对式(2)的分析可知,当注水时间足够长时,眼内压趋向于 $y_0$ ,眼内压随注水时间的实验曲线显示注水末期眼内压逐渐稳定于平台眼内压,因此, $y_0$ 与注水平台眼内压相关。表明拟合公式中的部分参数均具有较明确的生理意义,其他参数的生理意义还需更多的实验支持。

表5 拟合曲线与实验曲线对应的特征数据对比

Tab.5 Comparison of characteristic data between fitting and experimental curve

	曲线估计值	实验值
注水平台/mmH <sub>2</sub> O	414.2 ( $y_0$ )	497.5
拐点时间/min	9.5 ( $b_1$ )	7.2
拐点眼内压/mmH <sub>2</sub> O	770.4	654.5
峰值时间/min	22.1 ( $b_2$ )	25.9
峰值眼内压/mmH <sub>2</sub> O	1262.4	1269

### 3.4 本研究的现实意义

目前,闭角型青光眼的治疗主要包括导出房水和提高房水吸收率,使眼压恢复到正常水平,进而达到保护眼底光感细胞的目的。

如在本实验的基础上,利用影像学技术和图像处理手段了解不同阶段注入液体在眼内的分布情况,对房水外流通道特别是眼后节通道的启动、开放等情况有所认识,就可以考虑通过开启房水外流通道(特别是眼后节通道)调节眼内压水平,进而为青光眼患者提供新的干预手段。

## 4 结语

在体兔眼眼内压随注水时间的曲线呈非线性变化,曲线中存在拐点,拐点前后的眼球刚度系数存在差异。拐点的存在具有普遍性,注水速度和拐点位置对眼球刚度系数均有影响。另外,眼内压与注水时间的关系可用分段函数表示,函数中部分拟和参数具有较明确的生理意义。

### 参考文献:

- [1] Thanos S, Naskar R. Correlation between retinal ganglion cell death and chronically developing inherited glaucoma in a new rat mutant[J]. *Exp Eye Res*, 2004, 79(1): 119-129.
- [2] Pang IH, Clark AF. Rodent models for glaucoma retinopathy and optic neuropathy[J]. *J Glaucoma*, 2007, 16(5): 483-505.
- [3] Purslow PP, Karwatowski WS. Ocular elasticity. Is engineering stiffness a more useful characterization parameter than ocular rigidity[J]. *Ophthalmology*, 1996, 103(10): 1686-1692.
- [4] Woo SLY, Kobayashi AS, Lawrence C, *et al.* Mathematical model of the corneo-scleral shell as applied to intraocular pressure-volume relations and applanation tonometry[J]. *Ann Biomed Eng*, 1972, 1(1): 87-98.
- [5] David MS, Orna G. Pressure-volume relation for the living human eye[J]. *Curr Eye Res*, 2000, 20(2): 115-120.
- [6] Anton H, Gabriele Fuchsjager-Mayr, Hemma R, *et al.* Estimation of ocular rigidity based on measurement of pulse amplitude using pneumotometry and fundus pulse using laser interferometry in glaucoma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(9): 4046-4050.
- [7] Ebneter A, Wagels BZ. Non-invasive biometric assessment of ocular rigidity in glaucoma patients and controls[J]. *Eye*, 2009, 23: 606-611.
- [8] Wong E, Yap MK. Factors affecting ocular rigidity in the Chinese[J]. *Clin Exp Optom*, 1991, 74(5): 156-159.
- [9] Cronemberger S, Guimaraes CS. Intraocular pressure and ocular rigidity after LASIK[J]. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 2009, 72(4): 439-443.
- [10] Kymionis GD, Diakonis V, Kounis G, *et al.* Ocular rigidity evaluation after photorefractive keratectomy: An experimental study[J]. *J Refract Surg*, 2008, 24(2): 173-177.
- [11] Panagiotoglou TD, Ginis HS, Kymionis GD. Refractive surgery, ocular rigidity and Goldmann tonometry[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46: 2726.
- [12] Pallikaris IG, Kymionis GD, Ginis HS, *et al.* Ocular rigidity in patients with age-related macular degeneration[J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 141(4): 731-732.
- [13] Anna ID, Harilaos SG, Dirk DB, *et al.* Ocular pulse amplitude and pulsatile ocular blood flow; The effect of intraocular pressure[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 3760.
- [14] 李婷,宋红芳,张昆亚,等. 动物眼前后房压强差的在体监测的实验方法探索[J]. *北京生物医学工程*, 2008, 27(2): 117-119.