

# 玻璃体液化生物力学特性及临床研究进展

张鹏程, 严宏

作者单位: (710038) 中国陕西省西安市, 第四军医大学唐都医院眼科

作者简介: 张鹏程, 在读硕士研究生, 研究方向: 人工玻璃体。

通讯作者: 严宏, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 白内障和小儿眼病. yhongb@fmmu.edu.cn

收稿日期: 2017-02-28 修回日期: 2017-06-29

## Research advances in biomechanical properties and its clinical significance of vitreous liquefaction

Peng-Cheng Zhang, Hong Yan

Department of Ophthalmology, Tangdu University, the Fourth Military University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China

**Correspondence to:** Hong Yan. Department of Ophthalmology, Tangdu Hospital, the Fourth Military University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China. yhongb@fmmu.edu.cn

Received: 2017-02-28 Accepted: 2017-06-29

### Abstract

• Vitreous liquefaction is an age-related degenerative change, which will further alter the physicochemical properties of the vitreous and its surrounding tissues, resulting in various related eye diseases. The principal pathologic changes of that are the gradual depletion of hyaluronic acid and the collapse of collagen fibrillar network, with a series of biomechanical changes in vitreous body. This article reviews biomechanical properties of normal vitreous, the current measurements of these properties, formation mechanism and changes of biomechanical properties of vitreous liquefaction and correlation between synthesis and related ocular diseases, which provide insight into the ideas for the effective reduction and treatment of vitreous liquefaction.

• **KEYWORDS:** vitreous liquefaction; biomechanics; related eye diseases

**Citation:** Zhang PC, Yan H. Research advances in biomechanical properties and its clinical significance of vitreous liquefaction. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(8):1485-1488

### 摘要

玻璃体液化是一种与年龄相关的退行性改变, 随后会进一步影响玻璃体及其周围组织的理化性质, 导致多种相关眼部疾病。玻璃体液化最主要的病理改变是透明质酸逐渐耗竭和胶原网状结构塌陷, 其中伴随着一系列玻璃体生物

力学特性的改变。因此, 本文对正常眼玻璃体的生物力学特性、玻璃体生物力学特性的测量方法、玻璃体液化形成机制和生物力学特性的改变以及玻璃体液化与眼病的关系等进行综述, 以期将来为将来有效地减缓和治疗玻璃体液化提供思路。

**关键词:** 玻璃体液化; 生物力学; 相关眼病

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.8.21

**引用:** 张鹏程, 严宏. 玻璃体液化生物力学特性及临床研究进展. *国际眼科杂志* 2017;17(8):1485-1488

### 0 引言

玻璃体是位于眼内晶状体与视网膜之间的透明凝胶体, 约占 4/5 的眼球体积。玻璃体的生物力学特性对维持其结构功能至关重要, 玻璃体液化及相关眼病的发生则一定伴随有生物力学特性的重要改变。因此, 研究玻璃体液化时生物力学特性的变化有助于提高对玻璃体液化相关眼病的诊治水平<sup>[1]</sup>, 并能推动玻璃体替代物或再生玻璃体研究的进展。近年随着交叉学科的发展, 生物力学在眼科领域广为关注, 如巩膜、角膜、筛板等在生物力学研究上获得迅速发展, 而玻璃体这方面研究相对滞后, 这与人眼玻璃体不易获得、在体测量困难、离体后其力学特性多变、玻璃体凝胶易碎等相关。因此, 本文对玻璃体液化的生物力学特性及临床研究进展作以综述。

### 1 正常眼玻璃体的生物力学特性

玻璃体 99% 成分为水, 但由于胶原纤维及透明质酸使其呈凝胶状, 胶原纤维构成支架, 使玻璃体具有一定韧性和可塑性, 而透明质酸是氨基葡聚糖的一种, 使玻璃体富有黏性和弹性。所谓生物力学是对生命问题进行定量研究的一门新兴交叉学科<sup>[2]</sup>, 玻璃体作为凝胶体, 其生物力学特性主要包括黏弹性指标、刚度及各向异性等, 且这些力学特性均会随年龄发生改变。作为凝胶体, 玻璃体代谢缓慢, 不能再生, 与其它眼组织相似具有黏弹性和各向异性<sup>[3]</sup>。黏弹性包括蠕变、应力松弛和滞后。蠕变指若受恒定应力作用, 玻璃体将随时间产生变形的现象; 松弛指将玻璃体固定在一定的形变下, 其内部的应力将随时间的延长而减小; 滞后现象指应力时可通过应力-拉伸循环使能量消散, 呈现非线性的应力应变关系<sup>[4]</sup>。

玻璃体的黏弹性有助于眼内代谢物的转运及眼球对负荷的减震作用<sup>[5-6]</sup>, 同时也是眼病诊断、手术革新的基础。Lee 等<sup>[7]</sup>曾通过实验对人、牛、猪三种生物及各自玻璃体前、中、后部的黏弹性进行了比较, 发现反映弹性特征的储能模量  $G'$  数值相近, 而对于反映玻璃体黏性特征的耗能模量则存在显著性差异。并进一步分析各离子浓度、胶原和透明质酸含量后发现大分子聚合物浓度越高, 黏弹

性参数反而越低,因此提出可通过胶原与透明质酸的交联程度及相互作用来间接评价玻璃体的黏弹特性。陈晶华等<sup>[8]</sup>采用尸眼分析得出玻璃体在外力作用时表现出明显的黏弹性,而外力消除后玻璃体恢复迟缓以减轻对视网膜的直接作用,并得出年龄与黏度负相关。玻璃体另一生物力学特性即刚度,即在弹性变形比例极限范围内应力-应变的比值,表示材料抵抗变形的能力。此外,玻璃体还表现为中央部玻璃体黏度大、皮质部黏度小的不均质性。Shah等<sup>[9]</sup>发现在牵拉与压缩作用下玻璃体基底部胶原纤维变得更加均衡,玻璃体前部较周围区变形更加明显而且胶原纤维排列过程短暂(<5s),表明玻璃体在应力下具有各向异性,其高应变与低胶原成分的部位易液化。总之,玻璃体的生物力学研究尚处于初步探索阶段,但对玻璃体的结构功能有重要意义。

## 2 玻璃体生物力学特性的测量方法

目前,玻璃体生物力学特性的测量多局限于离体研究及对玻璃体的有限元模型分析,而临床迫切需要在体测量方法。现就离体和体玻璃体生物力学测量方法简要介绍如下。

### 2.1 离体测量方法

**2.1.1 旋转流变仪** 旋转流变仪是现代流变仪中的重要组成,可依靠旋转产生剪切流动从而快速确定材料的模量、黏度及黏弹性等性能参数,测量玻璃体时可评估其硬度及粘滞性改变等。Nickerson等<sup>[10]</sup>将牛眼离体后钻取柱状玻璃体并移至 ARG2 流体仪,调整感应装置下降与玻璃体刚好接触但又无额外压力后扫描测试,测得的储能模量及损耗模量分别可评估玻璃体硬度和粘滞性。随后运用流变仪测试了牛和猪眼玻璃体的动态特性并注意到玻璃体离体后快速降解。

**2.1.2 原子力显微镜** 原子力显微镜(atomic force microscopy, AFM)是用一端固定而另一端装有纳米级针尖的弹性微悬臂来表征样品属性的原子级显微工具。当样品在针尖下扫描时,针尖-样品相互作用就会引起同距离密切相关的微悬臂的形变,其以高分辨、制样简单、操作易行等特点。Pokki等<sup>[11]</sup>曾成功用原子力显微镜特殊微悬臂测得人工玻璃体的黏弹性。

**2.1.3 蠕变实验** 蠕变实验指预拉伸后比较受力与变形的关系。Colter等<sup>[12]</sup>利用与人眼玻璃体大分子成分甚至胶原分布基本相同的羊眼为对象<sup>[13]</sup>,通过蠕变实验对比早产羊、幼羊及成年羊玻璃体,采用互换将标准振荡法松弛谱转换为阻滞谱,结果显示年龄不同阶段羊玻璃体黏弹性差异显著,早产羊的动态模量最低(可能与发育差有关),而幼羊较成年羊胶原纤维更完整,其玻璃体具有较高的耗散模量和储能模量,这与年龄所致玻璃体退化相一致。

**2.1.4 有限元分析** 借助计算机有限元建模仿真分析能广泛解决生物组织力学分析、流体力学等工程问题。人眼建模仿真研究倾向于融合先进的成像技术和参数化建模技术构建精细人眼形态模型,对构建的模型赋予力学特性后分析。Wang等<sup>[14]</sup>借助一种内嵌于玻璃体的微珠研究了猪眼玻璃体的弹性和粘滞性,随后建立了一个玻璃体三维有限元模型,模拟并验证了上述微珠和猪眼玻璃体液的黏弹性交互作用。

**2.2 在体测量方法** 离体测量由于玻璃体完整性破坏、透明质酸析出及生物组织的自我调节,测得的力学参数差异很大、重复性差,因此仍亟待开发在体测量方法。目前评估玻璃体结构功能的在体方法包括非侵入式和侵入式检查。非侵入式检查传统有超声波、光学相干断层扫描仪、核磁共振成像、扫描激光眼底镜、动态光散射(dynamic light scattering)及拉曼光谱学(Raman spectroscopy)等方法<sup>[15]</sup>,而为了了解玻璃体腔内药物分布和其它一些实验目的,也会采用侵入式检查如磁性微探针、微量透析等<sup>[16]</sup>。在体测量及诊断一旦成熟,将使玻璃体力学测量成为诊断评估和预测疾病所必需。下面对动态 B 超扫描、磁性微探针等方法的研究作以简述。

**2.2.1 动态 B 超扫描** 动态 B 超可用以分析超声图像中的斑点密度(反射亢进区域)和发现玻璃体后脱离,其通过超声图上的透明极坐标网格追踪斑点密度及每次眼球运动前后的视神经活动以揭示并量化不同年龄段玻璃体的力学特性。Walton等<sup>[17]</sup>采用动态 B 超检测了 38 个不同年龄段(18~91岁)受试者玻璃体的生物力学特性,结果显示年龄越大其测量值越小,说明玻璃体液化增多。Rossi等<sup>[18]</sup>利用快速图像超声扫描仪在横跨玻璃体腔的平面测得单眼扫视时的空间速度场,认为眼球扫视时玻璃体的状态对于理解其力学至关重要,眼速度测量有助于理解玻璃体运动。

**2.2.2 磁性微探针** 该方法将一磁性微探针植入玻璃体内,体外可用显微镜/相机定位探针的位置,同时由磁场装置诱发磁力从而实现微创下在体测量力学特性参数。Pokki等<sup>[19]</sup>将磁性微型探针分别插入体外人工玻璃体、离体人眼、离体猪眼及在体兔眼玻璃体中,显示离体时人眼玻璃体与猪眼玻璃体的黏弹特性显著不同,而在体测量时玻璃体力学特性相对更稳定、具有较低依从性。

## 3 玻璃体液化形成机制和生物力学特性的改变

**3.1 液化机制** 人类玻璃体凝胶随着年龄增长会出现进展性液化,虽然报道称光照、氧化及蛋白水解活性增加等为液化的危险因素,但液化机制尚不确切<sup>[20]</sup>。玻璃体由透明质酸填充于胶原纤维网间,透明质酸能够结合水分并稳固胶原网架,年龄增长后胶原纤维塌陷降解,同时氧化反应导致透明质酸解聚,水分析出,形成液化池<sup>[21]</sup>,随后 25%~30% 患者形成玻璃体后脱离(posterior vitreous detachment, PVD)。而另有学者推测在眼球运动时玻璃体会随之产生机械应力,长期作用下玻璃体凝胶状态可能破坏导致玻璃体液化和 PVD, Bonfiglio等<sup>[22]</sup>进一步证实该观点,并认为眼球旋转频率在一定范围内可引起玻璃体共振,随之牵拉玻璃体及视网膜等眼组织。除了年龄增长导致玻璃体液化外,临床上很多疾病也可引发玻璃体异常液化,如 Mafan 综合征、Stickler 综合征、中度近视等<sup>[23]</sup>。

**3.2 生物力学特性改变** 由于年龄或疾病,玻璃体内透明质酸、胶原及其它大分子的分布发生变化,而由大分子结构决定的黏度和弹性<sup>[24]</sup>也随之改变。玻璃体液化时,胶原瓦解及液化腔形成开始于黄斑前和玻璃体中心附近<sup>[25]</sup>,胶原纤维会聚集成束状,黏弹性下降,刚度减弱,而基底部玻璃体由于含大量密集的胶原细纤维而不会液化。

Nickerson 等<sup>[26]</sup>行玻璃体振荡与稳定剪切率测试,从剪切系数角度反映玻璃体黏弹性改变情况,结果提示玻璃体的黏弹性明显依赖于透明质酸的浓度,玻璃体液化后黏弹性降低可能与透明质酸分解有关。

#### 4 玻璃体液化与眼病

玻璃体液化与许多眼病密切相关,其直接结果是玻璃体发生后脱离。导致玻璃体后脱离除了玻璃体液化外,还有一个要素是玻璃体后皮质与视网膜内界膜间黏附减弱。随着年龄增长,液化不断加重,玻璃体对眼球壁的支撑作用减弱,同时生命过程中玻璃体对内界膜的不断刺激与牵引使基底膜变厚,消弱了它与玻璃体皮质之间的联系,使之容易分离而形成玻璃体后脱离<sup>[27]</sup>。玻璃体不完全脱离时,可引起黄斑前膜、黄斑水肿、黄斑裂孔及玻璃体黄斑牵拉综合征等玻璃体视网膜界面疾病<sup>[28-29]</sup>。当玻璃体完全脱离时或脱离后,将在眼球内飘动牵拉眼周组织,常导致视网膜病变(包括视网膜裂孔、孔源性视网膜脱离等)、核性白内障及原发性开角型青光眼等<sup>[30]</sup>眼病。

玻璃体液化为相关疾病的发生、发展提供良好的环境。玻璃体内不断向后流动的液体,即可为视网膜提供部分营养,又有助于视网膜神经上皮与色素上皮的贴附。玻璃体液化后失去定向液流,视网膜退行性变形成视网膜裂孔,而裂孔后的代偿建立在体液经裂孔流入视网膜下少于经视网膜色素上皮层泵的流出<sup>[31]</sup>,视网膜紧密贴附依赖于贴附力和牵拉力两者的平衡。液化时平衡被打破,裂孔边缘的牵拉可产生局部视网膜下低压,液体经裂孔流入视网膜下增多,产生的对视网膜的牵拉和液体直接流入视网膜下形成孔源性视网膜脱离。此外,玻璃体被胶原膜分隔成腔隙,这些胶原膜粘接可阻止玻璃体局部变形且增加作用于视网膜的剪切力,从而也增加视网膜脱离的危险<sup>[32]</sup>。而玻璃体液化也会增加核性白内障形成的风险,Harocopos 等<sup>[33]</sup>提出玻璃体结构的破坏可引起或加速核性白内障,并证明玻璃体液化程度与核性白内障有线性关系, Sawa 等<sup>[34]</sup>进一步证实保留晶状体后玻璃体凝胶的视网膜手术可以降低核性白内障风险。Filas 等<sup>[35]</sup>课题组发现玻璃体内抗坏血酸抗氧化能力的丢失会使晶状体表面氧含量增加 3 倍,玻璃体液化时晶状体氧暴露量急剧增加,证实玻璃体的凝胶状态有利于维持抗坏血酸水平,从而维持正常氧消耗,而液化后晶状体高氧暴露加速了核性白内障形成。临床上应重视玻璃体液化,及时发现并预防相关眼病,而力学特性的研究在临床上也有助于更好理解这些相关眼病的病理生理过程并且能改善诊治水平。

#### 5 展望

近年来,玻璃体生物力学研究虽有进步,但亟待解决的问题仍很多:(1)目前玻璃体生物力学的测量主要为离体,这就必须跨学科研究,从而满足临床在活体内甚至无创测量眼部组织生物力学特性的目标。(2)尚没有代表性的玻璃体模型,现有的动物模型与人类玻璃体还存在很大差异,探索力学特性需要新型玻璃体模型的构建。(3)随着玻璃体手术日趋成熟,对理想玻璃体替代物的需求逐渐强烈。玻璃体液化不仅引起自身力学特性的改变,而且可引起各种眼病,因此对玻璃体液化生物力学特性的系统研

究具有重要意义。我们期待行之有效的进展和方法,从而为防治玻璃体液化及其相关眼病开辟一条新的道路。

#### 参考文献

- 1 Fankhauser F 2nd. Analysis of diabetic vitreopathy with dynamic light scattering spectroscopy—problems and solutions related to photon correlation. *Acta Ophthalmol* 2012; 90(3):173-178
- 2 陶祖莱. 生物力学导论. 第 2 版. 天津:天津科技翻译出版公司 2000:1-6
- 3 Perez BC, Morris HJ, Hart RT, et al. Finite element modeling of the viscoelastic responses of the eye during microvolumetric changes. *J Biomed Sci Eng* 2013; 6(12A):29-37
- 4 冯元桢. 生物力学—活组织的力学特性. 长沙:湖南科学技术出版社 1986:47
- 5 Balachandran RK, Barocas VH. Contribution of saccadic motion to intravitreal drug transport: theoretical analysis. *Pharm Res* 2011; 28(5):1049-1064
- 6 Ethier CR, Siggers JH. Fluid mechanics of the eye. *Fluid Mech* 2012; 44:347-372
- 7 Lee B, Litt M, Buchsbaum G. Rheology of the vitreous body: Part 2. Viscoelasticity of bovine and porcine vitreous. *Biorheology* 1994; 31(4):327-338
- 8 陈晶华,黎晓新. 人眼玻璃体黏度的研究. *眼科研究* 2001; 19(5):405-406
- 9 Shah NS, Beebe DC, Lake SP, et al. On the spatiotemporal material anisotropy of the vitreous body in tension and compression. *Ann Biomed Eng* 2016; 44(10):3084-3095
- 10 Nickerson CS, Kornfield JA. A “cleat” geometry for suppressing wall slip. *J Rheol* 2005; 49(4):865-874
- 11 Pokki J, Ergeneman O, Bergeles C, et al. Localized viscoelasticity measurements with untethered intravitreal microrobots. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012;2813-2816
- 12 Colter J, Williams A, Moran P, et al. Age-related changes in dynamic moduli of ovine vitreous. *J Mech Behav Biomed Mater* 2015; 41:315-324
- 13 Ponsioen TL, Hooymans JM, Los LI. Remodelling of the human vitreous and vitreoretinal interface—a dynamic process. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29(6):580-595
- 14 Wang Z, Pokki J, Ergeneman O, et al. Viscoelastic interaction between intraocular microrobots and vitreous humor: a finite element approach. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013;2013:4937-4940
- 15 Sebag J. To see the invisible: the quest of imaging vitreous. *Dev Ophthalmol* 2008; 42:5-28
- 16 Duwuri S, Rittenhouse KD, Mitra AK. Microdialysis assessment of drug delivery systems for vitreoretinal targets. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57(14):2080-2091
- 17 Walton KA, Meyer CH, Harkrider CJ, et al. Age-related changes in vitreous mobility as measured by video B scan ultrasound. *Exp Eye Res* 2002; 74(2):173-180
- 18 Rossi T, Querzoli G, Pasqualitto G, et al. Ultrasound imaging velocimetry of the human vitreous. *Exp Eye Res* 2012; 99:98-104
- 19 Pokki J, Ergeneman O, Sevim S, et al. Measuring localized viscoelasticity of the vitreous body using intraocular microprobes. *Biomed Microdevices* 2015; 17(5):85
- 20 Filas BA, Zhang Q, Okamoto RJ, et al. Enzymatic degradation identifies components responsible for the structural properties of the vitreous body. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(1):55-63
- 21 葛坚. 眼科学. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社 2010:228-229

22 Bonfiglio A, Lagazzo A, Repetto R, *et al.* An experimental model of vitreous motion induced by eye rotations. *Eye Vis (Lond)* 2015; 2:10  
23 Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242(8):690-698  
24 Sharif-Kashani P, Hubschman JP, Sassoon D, *et al.* Rheology of the vitreous gel: effects of macromolecule organization on the viscoelastic properties. *J Biomech* 2011; 44(3):419-423  
25 Schneider EW, Johnson MW. Emerging nonsurgical methods for the treatment of vitreomacular adhesion: a review. *Clin Ophthalmol* 2011; 5:1151-1165  
26 Nickerson CS, Park J, Kornfield JA, *et al.* Rheological properties of the vitreous and the role of hyaluronic acid. *J Biomech* 2008; 41(9):1840-1846  
27 Spitzer MS, Januschowski K. Aging and age-related changes of the vitreous body. *Ophthalmology* 2015;112(7):552,554-558  
28 Le Goff MM, Bishop PN. Adult vitreous structure and postnatal changes. *Eye* 2008; 22(10):1214-1222

29 Mity D, Fleck BW, Wright AF, *et al.* Pathogenesis of rhegmatogenous retinal detachment: predisposing anatomy and cell biology. *Retina* 2010; 30(10):1561-1572  
30 Holekamp NM. The vitreous gel: more than meets the eye. *Am J Ophthalmol* 2010; 149(1):32-36  
31 Foster WJ. Bilateral patching in retinal detachment: fluid mechanics and retinal "settling". *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(8):5437-5440  
32 Piccirelli M, Bergamin O, Landau K, *et al.* Vitreous deformation during eye movement. *NMR Biomed* 2012; 25(1):59-66  
33 Harocopos GJ, Shui YB, Mckinnon M, *et al.* Importance of vitreous liquefaction in age-related cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(1):77-85  
34 Sawa M, Ohji M, Kusaka S, *et al.* Nonvitrectomizing vitreous surgery for epiretinal membrane: long-term follow-up. *Ophthalmology* 2005; 112(8):1402-1408  
35 Filas BA, Shui YB, Beebe DC. Computational model for oxygen transport and consumption in human vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(10):6549-6559

## 2016 中国眼科期刊 CiteScore 世界排名 (全球共收录 101 种)

近期,学术出版巨头爱思唯尔(Elsevier)依据 Scopus 数据库发布了 2016 年度期刊引用指数榜 CiteScore。CiteScore,这是一个全新的衡量期刊影响因子的指标。计算方法是:期刊连续 3 年论文在第 4 年度的篇均引用次数,且不剔除任何类型的文章。以下是 2016 CiteScore 中国眼科期刊在全球 101 种眼科期刊的排名:

刊名	出版地	语言	CiteScore	排名
International Journal of Ophthalmology (国际眼科杂志英文版)	中国大陆	英文	1.31	44/101
Asia-Pacific Journal of Ophthalmology (亚太眼科杂志)	中国香港	英文	0.35	74/101
Chinese Journal of Ophthalmology (中华眼科杂志)	中国大陆	中文	0.26	79/101
Chinese Journal of Experimental Ophthalmology (中华实验眼科杂志)	中国大陆	中文	0.14	82/101
Taiwan Journal of Ophthalmology (台湾眼科杂志)	中国台湾	英文	0.11	84/101
International Eye Science (国际眼科杂志中文版)	中国大陆	中文	0.03	93/101
Ophthalmology in China (眼科)	中国大陆	中文	0.03	93/101

源自:<https://journalmetrics.scopus.com>