

光学学报

基于微激励光学相干弹性成像的角膜固频在体测量

时群¹, 冯锦平², 郑焯³, 王艺澄¹, 马国钦¹, 秦嘉⁴, 安林⁴, 黄燕平^{4,5,6}, 许景江^{4,5,6},
蔡静^{5,6}, 石悦⁵, 姬崇轩^{5,6}, 蓝公仆^{4,5,6*}

¹佛山科学技术学院机电工程与自动化学院, 广东 佛山 528000;

²湖北科技学院工程技术研究院, 湖北 咸宁 437100;

³佛山科学技术学院国际交流学院、继续教育学院, 广东 佛山 528000;

⁴广东唯仁医疗科技有限公司, 广东 佛山 528000;

⁵佛山科学技术学院物理与光电工程学院, 广东 佛山 528000;

⁶粤港澳智能微纳光电技术联合实验室, 广东 佛山 528000

摘要 非侵入式角膜在体弹性测量具有重要临床意义却尚无金标准。提出了基于光学相干层析(OCT)的光学相干弹性成像方法(OCE),实现了微气体(压强为 10~40 Pa)脉冲激励下软组织的亚纳米-微米级振幅力学响应的高分辨观测。结合时域恢复曲线拟合模型(R-Model)和频域单自由度振动模型(SDOF-Model),测量了浓度(质量分数)为 1.0%~2.0%的琼脂仿体和两名志愿者角膜的固有频率。测量结果表明:固有频率值不受激励压强大小的影响,且与杨氏模量的平方根正相关(皮尔逊相关系数为 $r \geq 0.98$);SDOF-Model 具有更好的可重复性,其平均离散系数(CV)为 0.9%(琼脂仿体)和 1.7%(人眼角膜),而 R-Model 的平均 CV 则高达 8.4%(琼脂仿体)和 42.6%(人眼角膜),即基于 SDOF-Model 的微激励 OCE 方法更适合人眼角膜固有频率的在体测量。

关键词 测量; 光学相干层析成像; 光学相干弹性成像; 角膜生物力学; 固有频率; 共光路相敏探测

中图分类号 O436

文献标志码 A

DOI: 10.3788/AOS202242.1012005

Micro-Force Optical Coherence Elastography for *in vivo* Corneal Natural Frequency Measurement

Shi Qun¹, Feng Jinping², Zheng Ye³, Wang Yicheng¹, Ma Guoqin¹, Qin Jia⁴, An Lin⁴,
Huang Yanping^{4,5,6}, Xu Jingjiang^{4,5,6}, Cai Jing^{5,6}, Shi Yue⁵, Ji Chongke^{5,6}, Lan Gongpu^{4,5,6*}

¹ School of Mechatronic Engineering and Automation, Foshan University, Foshan 528000, Guangdong, China;

² Institute of Engineering and Technology, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, Hubei, China;

³ International and Continuing Education school, Foshan University, Foshan 528000, Guangdong, China;

⁴ Guangdong Weiren Meditech Co., Ltd., Foshan 528000, Guangdong, China;

⁵ School of Physics and Optoelectronic Engineering, Foshan University, Foshan 528000, Guangdong, China;

⁶ Guangdong-Hong Kong-Macao Intelligent Micro-Nano Optoelectronic Technology Joint Laboratory, Foshan 528000, Guangdong, China

Abstract *In vivo* and non-invasive human corneal elasticity measurement is clinically essential, but there is no gold-

收稿日期: 2021-11-02; 修回日期: 2021-12-02; 录用日期: 2021-12-23

基金项目: 国家自然科学基金(61975030, 61905040, 61871130, 81771883, 81801746, 62005045, 61805039)、广东省“珠江人才计划”引进创新创业团队(2019ZT08Y105)、广东省基础与应用基础研究基金(2021A1515011981, 2019A1515010805)、广东省普通高校特色创新项目(2020KTSCX130)、粤港澳智能微纳光电技术联合实验室(2020B1212030010)、湖北科技学院内科研发展基金项目(BK202019)、咸宁市自然科学基金项目(2020ZRKX10)

通信作者: *langongpu@fosu.edu.cn

standard yet. An optical coherence elastography (OCE) method is provided for tissue natural frequency characterization. A microliter (10–40 Pa) air-pulse stimulator is used to induce tissue displacements with the magnitudes ranging from sub-nanometer to micrometer, and a high-resolution optical coherence tomography (OCT) system is used to quantify the resulting tissue dynamics. Both of a temporal relaxation model (R-Model) and a single degree of freedom Voigt model (SDOF-Model) are applied for natural frequency measurements on agar phantoms with concentration (mass fraction) of 1.0%–2.0% as well as on *in vivo* corneas of two human subjects. The measurement results show that the natural frequency remains the same as the stimulation force is increased from 10 Pa to 40 Pa, and is positively correlated to the square root of Young's modulus (Pearson's correlation coefficient is $r \geq 0.98$). The SDOF-model is more precise and repeatable. The average coefficients of variation (CVs) are only 0.9% for agar phantoms and 1.7% for human corneas using the SDOF-Model, while the average CVs are 8.4% for agar phantoms and 42.6% for human corneas using the R-Model. Compared to the R-Model, the combination of the SDOF-Model with micro-force OCE system is more suitable for *in vivo* human corneal biomechanics characterization.

Key words measurement; optical coherence tomography; optical coherence elastography; corneal biomechanics; natural frequency; common-path phase sensitive detection

1 引 言

人眼角膜由上皮细胞层、前弹力膜层、基质层、后弹力膜层和内皮细胞层构成,占人眼总屈光力的 70%^[1]。角膜生物力学性能(硬度、弹性和黏性)与眼睛健康直接相关^[2-3]。角膜疾病(如圆锥角膜^[4])和手术(如屈光手术^[5-6]、角膜胶原纤维交联术^[7])也常会引起角膜局部力学性能的变化^[2,5]。临床上医生可通过触诊方法来检查病人体表或脏器的病变情况。由于触诊方法依赖医生的经验,故其结果具有主观性和不可量化性,且难以实现敏感组织(如角膜)的在体诊断。弹性成像技术被称为“可视化触诊”,可对组织器官的受力响应进行成像,并对其生物力学性能进行量化^[8]。基于超声^[9]和核磁共振^[10]技术的数字化弹性成像方法具备 0.1~10.0 mm 级别的分辨力^[11],在临床上得到广泛应用,已成为肝硬化^[12]、乳腺癌^[13]等疾病的常规检测手段。然而,由于角膜组织体积小且结构复杂,故当前基于超声或核磁共振的弹性成像技术并不具备足够的分辨力来实现角膜局部区域生物力学性能的高分辨在体测量^[14]。

光学相干弹性成像技术(OCE)^[15]将载荷激励系统和光学相干层析成像系统(OCT)相结合^[16-19],通过量化载荷激励下软组织的应变或机械波传播速度等参数来测量其生物力学性能^[15,20-21]。OCE 的激励方法主要有压电驱动法、声辐射力法、脉冲激光激励法和气体激励法等^[22-23]。OCT/OCE 的探测方法主要分为散斑跟踪技术和相敏探测技术。散斑 OCT 的探测分辨力为微米量级^[24],主要应用于早期的静态 OCE 中^[15]。相敏探测法已成为当前动态 OCE 探测的主要方法^[23],其分辨力取决于相位的稳定性和系统的信噪比(SNR),理论上可达到亚纳

米量级^[25]。OCE 技术继承了许多由超声弹性成像技术和核磁共振弹性成像技术发展起来的力学测量模型和重构模型,如最广泛使用的剪切波模型^[21]。然而,Pelivanov 等^[26]发现剪切波模型并不适用于层数较多的结构和边界复杂的组织(如角膜、皮肤)。Han 等^[27]发现机械波在角膜的传播过程中会发生多次反射和散射,从而形成多阶且复杂的 Rayleigh-Lamb 波。使用单阶的剪切波模型来计算角膜的杨氏模量会引起很大的测量误差^[26]。因此,开发适用于 OCE 技术的弹性测量方法和量化模型对人眼角膜生物力学性能的在体测量具有极大意义。

近年来,研究者提出了基于 OCE 测量软组织固有频率的新方法^[28-31]。固有频率简称固频,也称为自然频率,是弹性系统(如生物软组织)的固有属性。当系统受到扰动时,其振动频率与初始条件(扰动大小和频率)无关,仅与系统的固有性质(质量、形状、材质等)有关。当振动频率为系统的固有频率时,将产生共振现象^[32]。研究者基于共振现象已实现了离体组织和弹性样本的固有频率测量,并验证了固有频率与杨氏模量(应力和应变之比)的平方根线性相关^[33],证实了固有频率作为评估样本弹性特性指标的有效性^[34]。然而,这些产生共振的方法或为侵入式(嵌入式纳米粒子换能器的磁力^[35]),或为直接接触式(超声产生的声辐射力^[28]),或为大范围的激励方式(扬声器的声波激励^[29]),均难以满足敏感组织(人眼)的在体 OCE 弹性测量需求。为实现更安全的人眼角膜在体激励,Wang 等^[36]开发了聚焦型微气体脉冲方法,采用局部、短时间(1~4 ms)、低气压(10~60 Pa)的激励力诱发样本或组织小幅度(微米级)的直接形变和后续更小振幅(亚微米级衰减至零)的阻尼振动过程。与临床上的气冲印压激励方法^[37-41]相比,这种微气体脉冲激励方

法所采用的气压仅为前者的几千分之一。微激励方式引起的微振幅组织形变需要利用高灵敏度的 OCT 探测方式进行测量。OCT 相位探测的灵敏度取决于干涉相位的稳定性。常规 OCT 系统的样品臂和参考臂位于不同的空间位置,环境因素(如振动)会对 OCT 系统的干涉相位造成极大干扰。在环境因素扰动下,早期的 OCE 系统可实现微米级形变的测量^[30],但难以实现小振幅阻尼振动的高分辨率。基于微气体脉冲的激励方法,Wu 等^[30,42]在时域上对微米级形变的组织恢复响应过程建立了指数衰减模型(以下简称 R-Model),通过曲线拟合可获得组织的固有频率参数。为进一步提高相敏 OCT 的相位稳定性和探测灵敏度,Lan 等^[25]提出了将样品臂和参考臂共光路的 OCT 相敏探测方法(共光路 OCT)。在相同的测量环境下,共光路 OCT 可将系统的相位噪声(~ 21 Hz)从 $(1.60 \pm 0.11) \mu\text{m}$ 降到 $(0.24 \pm 0.07) \text{nm}$,从而保证了相位的稳定性^[25]。这种高探测灵敏度的共光路动态 OCE 测量方法使软组织亚微米-亚纳米级幅值阻尼振动的高分辨测量成为了可能。在此基础上,Lan 等^[31]在频域上发展了单自由度 Voigt 振动模型(以下简称 SDOF-Model),实现了基于亚纳米振动幅值软组织固有频率的计算,并实现了人眼角膜固有频率的高分辨和高可重复性的在体测量^[43]。

在体人眼角膜的 OCE 弹性测量是一大难点。角膜对刺激反应敏感,稍大的激励载荷就会使人感到不适,出现躲闪、眨眼等应激眼动。因此,微激励是适合角膜弹性测量的首选方案,但微激励引起的角膜形变幅值也很小,需要高分辨成像方法进行探测,这对成像分辨力研究提出了更高的要求。在微气体脉冲 OCE 技术提出的前 7 年内(2013—2020 年),其应用仅局限在仿体、离体眼和麻醉动物眼的生物力学特性测量中^[36]。同样,R-Model 的量化方法自 2015 年提出以来,也一直局限于仿体^[30]、离体眼^[44]和麻醉动物眼^[45]的力学测量。2020—2021 年,Lan 等^[46]结合共光路高相敏 OCE 系统与眼动补偿和解耦方法,初步实现了基于微气体脉冲激励 OCE 的人眼角膜在体剪切波测量^[20]和 SDOF-Model 的固有频率测量^[43]。人眼角膜在体 OCE 测量的研究工作仍处于起步阶段,且少有关于人眼角膜固有频率的测量结果报道。

本文基于微激励 OCE 测量系统,采用 R-Model 和 SDOF-Model 量化模型,开展人眼角膜固有频率的在体测量研究。首先,搭建了微激励高相敏 OCE

弹性测量系统,该系统中使用了线性-波数光谱分光技术^[47-48]和共光路稳相方法^[25],具有亚纳米级的动态探测能力。然后,采用不同浓度(质量分数,1.0%、1.5%和 2.0%)的琼脂仿体来模拟不同弹性(杨氏模量)的组织样本,以评估组织固有频率和其杨氏模量的相关性。最后,开展了人眼角膜在体固有频率测量的初步研究,对两种模型的测量结果进行一致性检验,以评估这两种方法的测量精度和可重复性。

2 测量方法

2.1 共光路 OCE 系统

基于 2021 年最新研制的 1300 nm 线性-波数 OCT 成像平台^[49],搭建了高相敏 OCE 弹性成像系统,该系统由微气体脉冲激励子系统 and OCT 探测子系统组成,如图 1(a)所示。在微气体脉冲激励子系统中,气瓶输出的医用级氮气通过气管和气针对被测软组织(组织仿体)进行垂直激励。气体受阀门控制,可提供瞬时(响应时间不大于 3 ms)、局部(直径约为 150 μm)和低压(0~60 Pa)的激励力,可激发 0~800 Hz 频谱内的阻尼振动^[31,43]。OCT 探测子系统与激励子系统同步,来记录被测组织的动态力学响应。OCT 光源为超发光二极管(SLD, Inphenix, IPSDS1307C-1311),其 3 dB 带宽为 $(1290 \pm 40) \text{nm}$ 。在原 OCT 平台中,50:50 的光纤耦合器将光束分别送至样品臂和参考臂^[49]。样品臂处的最大光强为 1.8 mW。在此基础上搭建了共光路结构^[25]。首先,将参考臂遮挡。然后,在样品臂靠近被测组织方向放置光学平板(厚度为 3 mm,折射率为 1.49),将光学平板靠近被测组织的平面作为新的参考面。在共光路中,准直器(Thorlabs, RC04APC-P01)将光束准直为光斑直径为 4 mm 的平行光,经二维振镜(Thorlabs, GVS102)扫描后,被远心扫描物镜(Thorlabs, LSM04)聚焦于被测组织表面。共光路设计使样品臂和参考臂具有相同(相似)的振动环境、偏振特性和色散特性,可有效提高相位的稳定性和探测的灵敏度^[25]。返回的信号和参考信号所产生的干涉光谱由线性-波数光谱仪(Pharostek, PSLKS1300-001-GL)接收^[47-48]。该光谱仪配备了数据采集速率为 70 kHz 的线扫描相机(Sensors Unlimited, GL2048L-10A-ENC-STD-210),利用线扫描相机将探测信号传输至计算机中,干涉信号经傅里叶变换后可转化为深度信号。常规光谱仪将光谱按波长分光,故需要在傅里叶

变换前对干涉光谱进行插值计算,以将在波长空间均匀分布的光谱数据转换成波数空间均匀分布的光谱数据。这种在波数空间非线性的采样方式会产生深度方向上的灵敏度下降。线性-波数光谱仪可通过光栅和棱镜的优化组合将光谱在波数域

进行线性分光,无需进行重采样和插值处理,可减少数据计算量并提高对深层组织的探测灵敏度。线性-波数光谱仪的详细设计方法可参考文献[47-48],其在 OCT 结构成像和血流成像的应用可参考文献[49]。

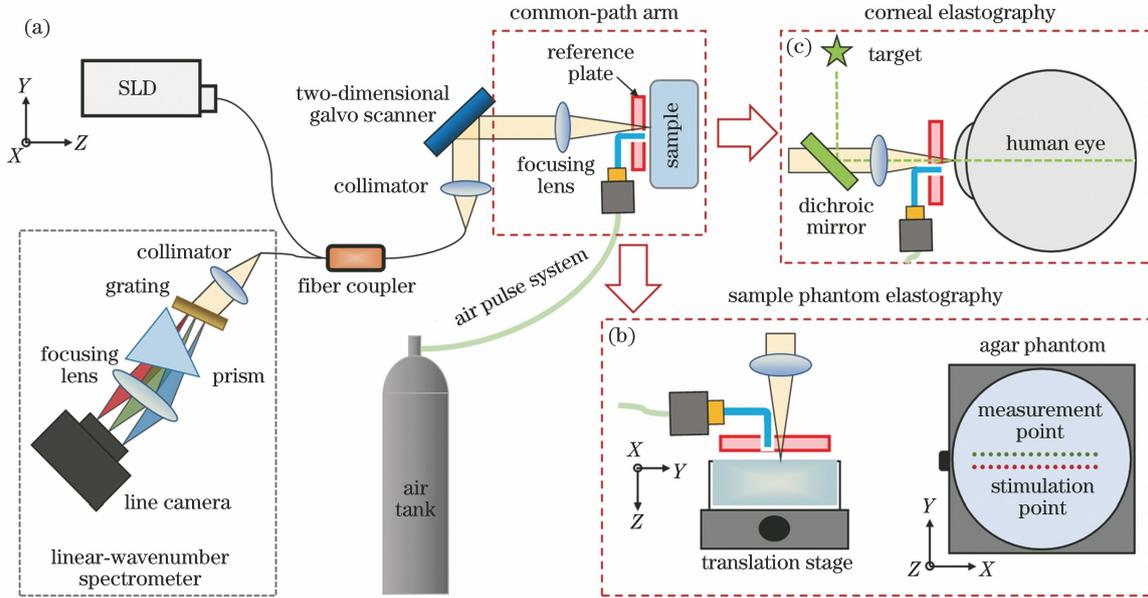


图 1 微激励相敏 OCE 系统。(a)OCE 系统示意图;(b)测量琼脂仿体时共光路臂的结构示意图;(c)测量在体人眼角膜时共光路臂的结构示意图

Fig. 1 Micro-force phase sensitive OCE system. (a) Schematic diagram of OCE system; (b) structural diagram of common-path arm when measuring agar phantom; (c) structural diagram of common-path arm when *in vivo* measuring human cornea

相敏 OCT/OCE 方法可通过动态探测相位变化来实现对软组织受激形变和机械波的测量。当对样品同一个位置进行重复 OCT 轴向扫描探测(A-scan)时,两次 A-scan 信号(Γ_i 和 Γ_{i+1})间的相位差 $\Delta\varphi$ ^[50]可表示为

$$\Delta\varphi = \arg[\Gamma_i(t)] - \arg[\Gamma_{i+1}(t)], \quad (1)$$

式中: $\arg(\cdot)$ 为获取信号的相位信息; t 为时间; Γ_i 为第*i*个 A-scan 信号。相位差 $\Delta\varphi$ 通常在 $0 \sim 2\pi$ 范围内,可通过相位解包裹操作获得实际的相位差值。解包裹后的相位差 $\Delta\varphi_z$ 与组织形变 Δz 之间的关系^[31]可表示为

$$\Delta z = \frac{\lambda_0}{4\pi n} \times \Delta\varphi_z, \quad (2)$$

式中: λ_0 为光源的中心波长; n 为组织的折射率。

由式(1)、(2)可知,相敏 OCT/OCE 的探测灵敏度取决于其相位的稳定性。探测系统的相位噪声受诸多因素影响,如信噪比^[51]、测量环境(如振动)^[25]、OCT 测量参数(如光强、A-scan 速率等)等。当进行人眼角膜 OCE 测量时,生理运动(如呼吸、

心跳)也会诱发眼动,进而引起相位的变化。需要采用滤波的手段,将角膜力学测量数据从生理运动(频率为 $0.1 \sim 1.0$ Hz,幅值为 $\pm 50 \mu\text{m}$)中分离^[46]。此外,当重复激励和测量时,前次激励产生的机械余波也可能对本次测量产生干扰,故在兼顾激励间隔时间的情况下也需要避免前次激励对后续测量的干扰。将反射镜作为样品,对系统的相位噪声进行标定。在 60 ms 数据采集时间内,当 A-scan 的速率为 70 kHz 时,系统在采用共光路之后的平均相位噪声为 $(4.3 \pm 1.4) \text{ mrad}$ (10 次重复测量),根据式(2)换算出的位移为 $(0.37 \pm 0.1) \text{ nm}$ 。因此,系统具备亚纳米级别的相位稳定性和探测灵敏度。当进行 OCE 弹性测量时,可通过评估未施加载荷时样品的相位噪声水准和施加载荷后样品的形变幅值大小来判断相位稳定性对测量的影响,并可适当调整采集参数(如光强、A-scan 速率等)以增加测量精度。

2.2 基于时域 R-Model 和频域 SDOF-Model 的固有频率量化方法

软组织受载荷激励产生的形变可由基于 M-

mode 的相敏探测方法获得。M-mode 指的是采用 OCE 对组织的同一个位置进行重复激励和重复 OCT 轴向扫描探测,进而获取该测量点的位移-时间响应曲线的方式。在瞬态载荷激励下,通过 M-mode 测量的软组织位移-时间响应曲线通常由三部分组成:1)噪声基线部分,即组织受激励前的相位噪声基线值;2)主要形变和恢复响应部分,分别为组织在加载过程的形变曲线和卸载后回弹至基线的恢复曲线;3)载荷卸载后组织的阻尼振动部分。

当组织在载荷激励下获得最大的形变时,假设卸载过程中载荷忽然撤销至零,即后续的恢复曲线不再受载荷的影响而进行自由的恢复运动。此时,可用 R-Model 在时域上对组织的恢复曲线进行指数衰减函数拟合来量化其固有频率^[30],其微分方程存在三种不同形式的解,根据阻尼比 ϵ 的大小可分为欠阻尼($0 \leq \epsilon < 1$)、过阻尼($\epsilon > 1$)和临界阻尼($\epsilon = 1$)三种情况。在原有的一阶方程基础上,给出了多阶的 R-Model 固有频率估算方程通解,即

$$y(t) = \begin{cases} \sum_{j=1}^m A_j (1 + B_j t) \exp(-2\pi j f_n t), & \epsilon = 1 \\ \sum_{j=1}^m \exp(-2\pi \epsilon j f_n t) [A_j \cos(2\pi j f_n t \sqrt{1 - \epsilon^2}) + B_j \sin(2\pi j f_n t \sqrt{1 - \epsilon^2})], & 0 \leq \epsilon < 1, \\ \sum_{j=1}^m \exp(-2\pi \epsilon j f_n t) [A_j \exp(-2\pi j f_n t \sqrt{\epsilon^2 - 1}) + B_j \exp(2\pi j f_n t \sqrt{\epsilon^2 - 1})], & \epsilon > 1 \end{cases} \quad (3)$$

式中: $y(t)$ 为恢复过程中的位移; f_n 为固有频率; A_j 和 B_j 为曲线拟合的振幅值; m 为阶数。 f_n 、 ϵ 、 A_j 和 B_j 可根据式(3)通过曲线拟合获得。

SDOF-Model 方法可通过对亚微米-亚纳米级幅值的软组织阻尼振动过程的量化来计算固有频率^[31]。欠阻尼($0 \leq \epsilon < 1$)情况下阻尼振动的振动方程可描述为单自由度系统响应的运动方程,即

$$y(t) = A \exp(-2\pi f_n \epsilon t) \sin[2\pi f_n \sqrt{1 - \epsilon^2} t + \phi], \quad (4)$$

式中: A 为最大振幅; ϕ 为相位; $f_d = f_n \sqrt{1 - \epsilon^2}$ 为组织的阻尼固有频率,当 ϵ 较小时, $f_d \approx f_n$ 。在单自由度 SDOF-Model 中, f_d 代表阻尼振动的主要频率,可通过对阻尼振动过程进行快速傅里叶变换(FFT)获得。FFT 的频率分辨率(f_0)表示的是所能分辨的最小频率间隔,可表示为

$$f_0 = \frac{f_s}{N} = \frac{1}{N t_s} = \frac{1}{T}, \quad (5)$$

式中: f_s 为采样频率,即 A-scan 速率; t_s 为采样时间,即时间分辨率; N 为采样点数; T 为采样时间长度。在同样的采样时间内(当有同样的采样点数时),时间分辨力与 FFT 的频率分辨率成反比。为保证时间分辨力的同时,提高 FFT 的频率分辨率,采用了补零的方法将单帧观测时间拓展至载荷激励的激励周期。

2.3 测量对象和测量参数设置

三种浓度(1.0%、1.5%、2.0%)的琼脂仿体每

种准备了两份,用来模拟不同弹性模量的软组织^[25,52]。在仿体制备时,将琼脂粉(质量为 1.0, 1.5, 2.0 g)和蒸馏水(质量为 99.0, 98.5, 98.0 g)按浓度对应的质量比例混合,用磁力搅拌器加热搅拌(温度为 220 °C,转速为 450 r/min)直到溶液中无悬浮颗粒。待溶液冷却至常温后,将之倒入内径为 57 mm、内高为 14 mm 的圆形培养皿中进行固化,并控制各仿体质量相同(约为 31.5 g)。当进行 OCE 测量时,仿体被放置于位移台上,如图 1(b)所示。采用 20 Pa 的激励气压,每两次激励的相隔时间为 500 ms。测量过程中 OCT 测量点和激励点的距离保持不变(约为 0.2 mm),OCT 的 A-scan 测量速率设置为 70 kHz。通过调节位移台使仿体沿图 1(b)中所示的 X 方向以 1 mm 为步长进行移动,在 30 mm 的长度上测量 31 个点。每个点采集 3000 条 A-line 用来计算相位变化,每个点位置重复测量 5 次。采用补零的方法将单帧观测时间拓展至载荷激励的激励周期($T = 0.5$ s),根据式(5)可得到频率分辨率为 2 Hz。然后,利用杨氏模量测量仪(TH-8203A)测量仿体的应力-应变曲线来量化仿体的杨氏模量。测量过程中所施加的最大载荷为 10 N,共计重复测量 6 次。

本实验包括两名健康受试者,性别均为男,年龄分别为 38 岁和 42 岁,眼压分别为 13.7 mmHg 和 15.5 mmHg(1 mmHg = 133.322 Pa)。受试者无眼部疾病(近视眼除外)、手术史,以及任何影响角膜

结构和功能的全身性疾病或药物史。研究方案得到佛山科学技术学院伦理委员会的批准,获得了受试者的知情同意并签署了同意书。如图 1(c)所示,在对人眼角膜进行测量时,受试者坐在椅子上,下巴放置在额托架上,前额紧贴头带,将左眼聚焦于固定目标,角膜顶端与参考面的轴向距离保持在 1.5 mm 左右。微气体脉冲激励系统对受试者左眼的角膜施加不同的激励力(10~40 Pa),两次连续激励的时间间隔为 100 ms。OCT 系统以 20 kHz 的 A-scan 速率记录距离激励点 0.15 mm 处的角膜表面振动,每次测量 400 条 A-line 用来计算相位变化,每次测量的持续时间为 20 ms,每个激励力重复 5 次测量。采用补零的方法将单帧观测时间拓展至载荷激励的激励周期($T=0.1$ s),根据式(5)可得到频率分辨率为 10 Hz。

2.4 统计方法

对于琼脂仿体和角膜固有频率测量的结果,首先评估每组测量数据的平均值(M_{Mean})和标准差(SD, M_{SD}),分析测量的离散系数(CV, M_{CV}),进而比较不同样本测量数据的离散程度, CV 的表达式为 $M_{\text{CV}} = M_{\text{SD}} / M_{\text{Mean}} \times 100\%$ 。然后,采用了皮尔逊相关系数($r, -1 \leq r \leq +1$)来评价琼脂仿体固有频

率和杨氏模量平方根这两个测量值之间的相关性; r 的绝对值越接近 1,表示两者的相关性越大; r 值的符号表征了两者之间是正相关(+)还是负相关(-)。进一步采用 Bland-Altman 一致性评价方法和配对 T 检验方法来对比 R-Model 和 SDOF-Model 这两种模型的计算结果。在 Bland-Altman 图中,横坐标为两种方法的平均值,纵坐标为两种方法的差值,若差值的散点在 95% 置信区间范围内($M_{\text{Mean}} \pm 1.96M_{\text{SD}}$),则两组数据具有较好的一致性水平。在配对 T 检验中,假设两种方法的测量结果不相关,并设置显著性水平 p 值为 0.05。若 $p \leq 0.05$,则表示均值的差值在统计意义上显著,即两种方法的测量结果有显著差异。若 $p > 0.05$,则表示均值的差值在统计意义上不显著,即两种方法的测量结果无显著差异。

3 琼脂仿体的测量结果

1.0%~2.0%浓度琼脂仿体的 OCE 测量结果和采用 R-Model 和 SDOF-Model 的固有频率量化结果如图 2 所示。图 2(a)列举了典型的仿体受激后的时间-位移响应曲线,仿体为浓度为 2.0%的琼脂,气压为 20 Pa。在施加载荷激励前,琼脂仿体的

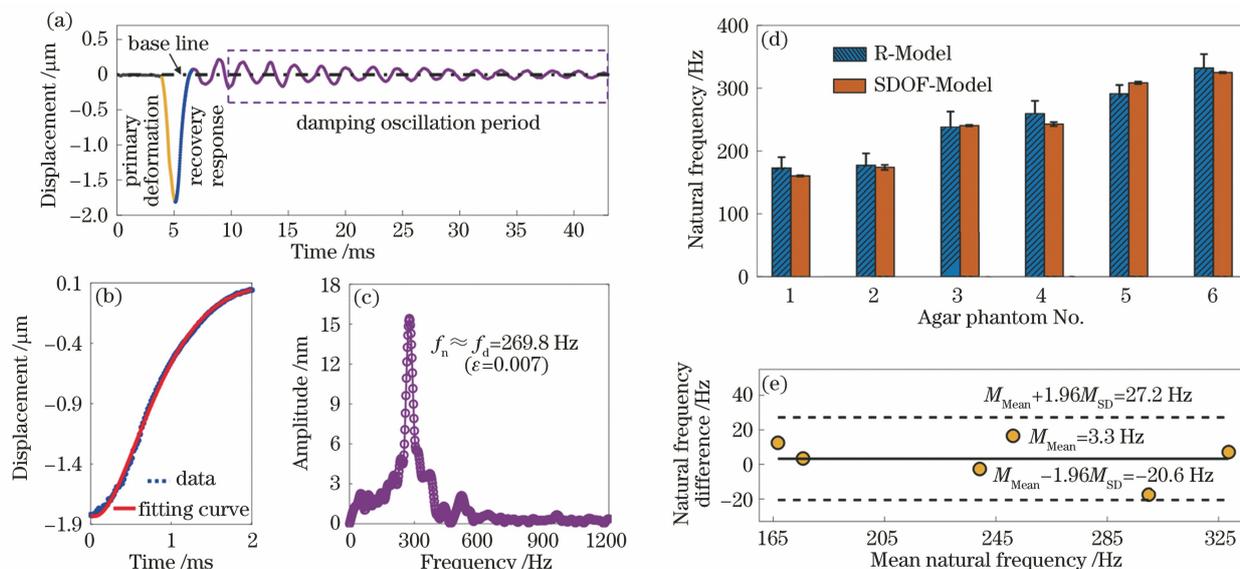


图 2 浓度为 1.0%~2.0%的琼脂仿体 OCE 固有频率测量结果。(a)20 Pa 激励气压下浓度为 2.0%的琼脂仿体的响应曲线示例;(b)采用二阶 R-Model 对图 2(a)中恢复曲线进行曲线拟合的结果;(c)采用 SDOF-Model 对图 2(a)中阻尼振动部分进行频谱分析得到的结果;(d)仿体固有频率测量结果;(e)两种方法的 Bland-Altman 一致性评估结果

Fig. 2 OCE natural frequency measurement results for agar phantoms with concentration of 1.0%–2.0%. (a) Example of typical response curve of agar phantom with concentration of 2.0% under stimulation force of 20 Pa; (b) fitting result of recovery curve in Fig. 2 (a) fitted by second-order R-Model; (c) spectrum analysis result of damping oscillation part in Fig. 2 (a) by using SDOF-Model; (d) measurement results of natural frequencies of agar phantoms; (e) Bland-Altman consistency evaluation result of two methods

相位噪声为 ± 4.9 nm (测量时间为 4 ms), 远小于由激励引起的主要形变 (约 $1.87 \mu\text{m}$) 和阻尼振动的幅值 (从 $\pm 0.2 \mu\text{m}$ 衰减至 $\pm 0.04 \mu\text{m}$)。针对图 2(a) 中的恢复曲线, 采用 R-Model 对其进行二阶曲线拟合 [(3) 式, 欠阻尼条件 $0 \leq \epsilon < 1$, $m = 2$], 拟合结果如图 2(b) 所示。该恢复曲线的二阶 R-Model 固频拟合结果为 351.6 Hz (曲线拟合参数 R^2 大于 0.999)。针对图 2(a) 中的阻尼振动曲线, 采用 SDOF-Model 方法 [(4) 式] 获得其频谱特征。如图 2(c) 所示, 其主要的振动频率 (f_d) 为 296.8 Hz。由于式 (4) 拟合的阻尼比 ϵ 值很小 ($\epsilon = 0.007$), 故 SDOF-Model 方法计算的固有频率为 $f_n \approx f_d = 296.8$ Hz。对比图 2(b)、(c) 的固有频率计算结果可得, 针对仿体响应曲线的不同部分 (恢复曲线部分和阻尼振动部分) 采用不同量化方法 (R-Model 和 SDOF-Model) 所获得的仿体固有频率略有不同。图 2(d) 显示了对三种浓度 (1.0%、1.5%、2.0%) 各两份琼脂仿体的测量结果, 每次测量重复 5 次, 分别采用了二阶 R-Model 和 SDOF-Model 方法量化其固有频率, 最左侧两个测量结果对应浓度为 1.0%

表 1 琼脂仿体物理性能参数值

Table 1 Test results of physical properties of agar phantoms

Sample No.	Concentration / %	Mass / g	Volume / cm^3	Density / ($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$)	Young modulus ($M_{\text{Mean}} \pm M_{\text{SD}}$) / kPa
1	1.0	30.76	34.85	0.883	511.6 ± 24.96
2	1.0	32.11	36.23	0.887	529.7 ± 31.85
3	1.5	32.04	34.42	0.931	767.6 ± 40.52
4	1.5	31.51	33.81	0.932	785.3 ± 35.02
5	2.0	31.07	32.61	0.953	1061.4 ± 55.74
6	2.0	31.46	32.77	0.961	1083.5 ± 60.26

图 3 对比了琼脂仿体的 OCE 固有频率和杨氏模量的关系。可以发现, 基于 R-Model 和 SDOF-Model 的固有频率测量结果 (y) 均与仿体杨氏模量的平方根 (x) 线性相关, 其皮尔逊相关系数 r 分别为 0.979 ($p < 10^{-3}$) 和 0.999 ($p < 10^{-5}$), 其线性拟合结果分别为 $y = 13.83x - 139.5$ ($R^2 = 0.958$) 和 $y = 15.09x - 177.8$ ($R^2 = 0.996$)。这与文献 [28, 31, 33] 所述的结果趋势和结论相一致。

4 在体人眼角膜的测量结果

基于新型 OCE 系统, 开展了人眼角膜的固有频率在体测量的初步研究, 并评估了 R-Model 和 SDOF-Model 对角膜固有频率测量的可重复性和准确性, 测量结果如图 4 所示。图 4(a) 举例展示了激

的情况, 最右侧两个测量结果对应浓度为 2.0% 的情况。通过对比可知: 1) 两种量化方法测量的固有频率具有相同的趋势, 均随着仿体浓度的增加而增大; 2) 基于 SDOF-Model 的固有频率量化结果 (SD 为 $1 \sim 4$ Hz, 平均 CV 为 0.9%) 比二阶 R-Model 的结果 (SD 为 $14 \sim 25$ Hz, 平均 CV 为 8.4%) 具有更高的可重复性。图 2(e) 为这两种方法的 Bland-Altman 一致性评估结果。可以发现, 基于时域 R-Model 和频域 SDOF-Model 这两种方法所测得的琼脂固有频率具有一致性, 其一致性区间为 (3.3 ± 23.9) Hz。T 检验的结果 (统计量值 t 值为 0.661 , $p = 0.538 > 0.05$) 也表明这两种方法的量化结果没有显著性差异。

在 OCE 测量结束后, 对仿体的物理参数进行了测量, 包括质量、体积、密度和杨氏模量, 测量结果如表 1 所示。可以发现: 各仿体的质量和体积相差不大 [(31.5 ± 0.5) g 和 (34.1 ± 1.4) cm^3]; 随着琼脂浓度的增加 (由 1.0% 增加至 2.0%), 仿体的密度从 0.88 g/cm^3 增长至 0.96 g/cm^3 , 杨氏模量从 500 kPa 左右增加至 1000 kPa 左右。

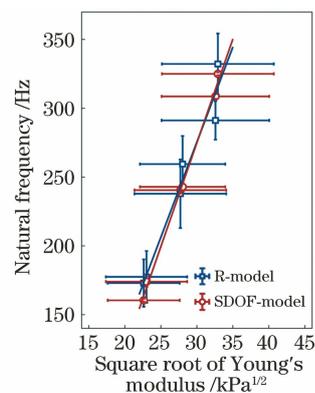


图 3 OCE 固有频率测量结果与仿体杨氏模量的平方根的关系
Fig. 3 Relationship between measurement results of OCE natural frequency and square root of Young's modulus of agar phantoms

励气压 15 Pa 时受试者 1 角膜形变曲线的 OCE 测量结果。在施加载荷激励前,角膜的相位噪声 ($\pm M_{SD}$) 为 ± 5.1 nm (测量时间为 2.5 ms), 远小于载荷引起的主要形变 ($-0.33 \mu\text{m}$) 和阻尼振动幅值 (从 $0.20 \mu\text{m}$ 衰减至 $0.01 \mu\text{m}$)。基于二阶 R-Model 可将图 4(a) 的恢复曲线部分拟合为图 4(b) 中的指数曲线, 固有频率为 264.7 Hz, $R^2 > 0.999$ 。基于 SDOF-Model 可从图 4(a) 的阻尼振动过程中获得其频谱响应结果, 如图 4(c) 所示, 其主要振动频率 (阻尼固有频率 f_d) 为 248.9 Hz, 固有频率 f_n 为 249.5 Hz, 且 $\epsilon = 0.072$ 。图 4(d) 为在不同压力

(10~40 Pa) 下, 两名受试者角膜固有频率测量的结果。可以发现: 基于 SDOF-Model 的平均固有频率 ($M_{\text{Mean}} \pm M_{SD}$) 为 (257.1 ± 3.5) Hz (受试者 1) 和 (251.2 ± 5.1) Hz (受试者 2), 其 SD 为 3~5 Hz, 平均 CV 仅为 1.7%; 基于 R-model 曲线拟合的平均固有频率为 (284.3 ± 129.4) Hz (受试者 1) 和 (276.2 ± 110.8) Hz (受试者 2), 其 SD 大于 100 Hz, 平均 CV 高达 42.6%。可见, 在角膜在体固有频率的量化方面, 基于频域的 SDOF-Model 的量化方法具有更高的测量精度和可重复性, 满足在体人眼角膜的 OCE 测量需求。

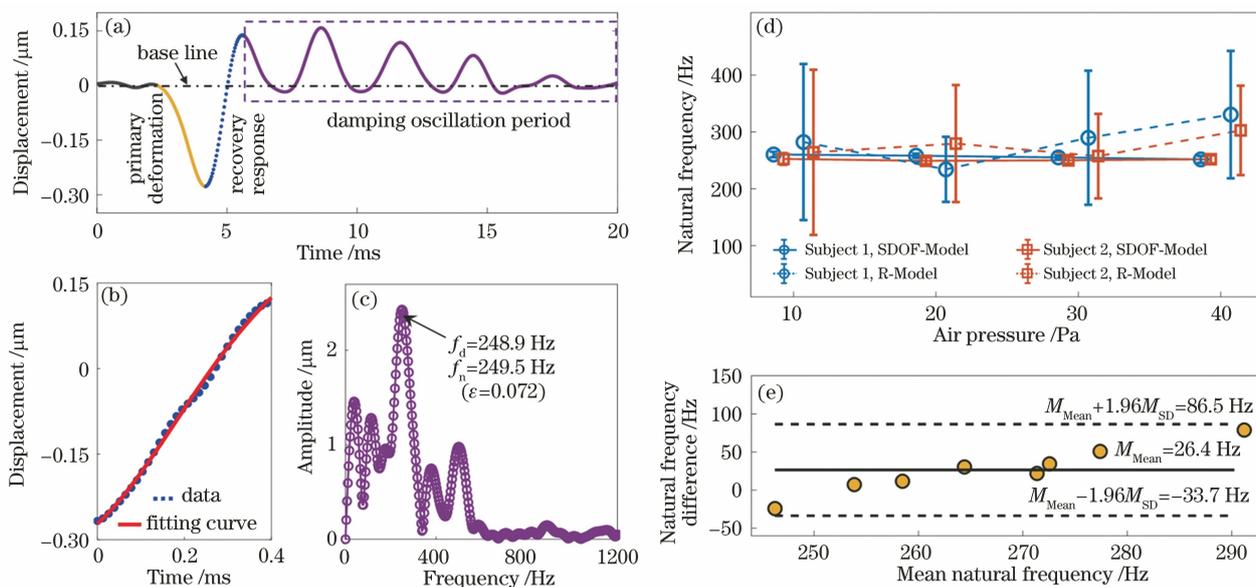


图 4 人眼角膜在体 OCE 固有频率测量结果。(a) 15 Pa 激励气压下受试者 1 角膜中心的受激形变曲线; (b) 采用二阶 R-Model 对图 4(a) 中恢复曲线进行曲线拟合的结果; (c) 采用 SDOF-Model 对图 4(a) 中阻尼振动部分进行频谱分析得到的结果; (d) 人眼角膜固有频率测量结果; (e) 两种方法的 Bland-Altman 一致性评估结果

Fig. 4 OCE natural frequency measurement results for human cornea *in vivo*. (a) Corneal displacement dynamics of Subject 1 under stimulation force of 15 Pa; (b) fitting result of recovery curve in Fig. 4 (a) fitted by second-order R-Model; (c) spectrum analysis result of damping oscillation part in Fig. 4 (a) by using SDOF-Model; (d) measurement results of natural frequencies of human cornea; (e) Bland-Altman consistency evaluation result of two methods

图 4(e) 为对这两种方法的一致性评价 (Bland-Altman) 结果, 其 95% 的一致性区间 ($M_{\text{Mean}} \pm 1.96M_{SD}$) 为 (26.4 ± 60.1) Hz, 可见这两种方法的一致性较差。T 检验的结果 (t 为 2.437, $p = 0.045 < 0.05$) 表明 R-Model 和 SDOF-Model 的量化结果具有显著性差异。一致性评价和 T 检验结果表明, 这两种方法在角膜固频测量方面具有较大差异, 这主要有两个原因: 1) 眼动会造成相位信号在时域上的浮动, 这影响了 R-Model 对形变信号形状的提取, 增大了 R-Model 的固频拟合误差。然而, 眼动带来的低频扰动 ($0.1 \sim 1.0$ Hz^[46]) 和角膜的高频固有频率值 ($250 \sim 260$ Hz, SDOF-Model 测量结果) 在频

域上存在差异且容易区分, 因此眼动对频域 SDOF-Model 方法的影响较小; 2) R-Model 方法是假设载荷在卸载过程中瞬时为零, 且不会有残留载荷对其恢复曲线产生影响, 但现实中基于气体脉冲的载荷方式难以瞬时撤销, 加载过程中不同压强的载荷在卸载时对仿体/角膜形变的影响并不一致。加载过程中的激励压强越大, 卸载过程中对恢复曲线的影响越大, 故基于时域 R-Model 所测得的固频受压强变化的影响较大。SDOF-Model 方法量化的区域是仿体/角膜恢复形变后的后续阻尼振动, 其测量结果不受激励压强大小的影响, 且在 10~40 Pa 的激励压强下具备良好的测量可重复性, 这与固有频率的

定义和文献[31,43]所述的结论相一致。

5 讨 论

角膜在体弹性测量不仅仅在 OCE 上是一大挑战,当前人眼角膜弹性测量的诸多方法均存在技术瓶颈:无法满足分辨力要求^[53-54];无法实现角膜病变区域的局部测量^[37-38];需要过长的测量时间^[55-56]。核磁共振^[53]和超声技术^[54]虽然具有充足的探测深度,但是不具备足够的分辨力,故难以根据力学参数的测量来界定角膜的病变边界。共焦 Brillouin 显微成像技术需要对角膜进行长达数分钟的逐层扫描才能获得角膜的力学性能分布^[55-56]。美国 Reichert 公司的 ORA^[37]和德国 Oculus 公司的 Corvis ST^[38]是目前仅有的被美国食品药品监督管理局批准的角膜力学特性分析仪,它们均采用较大压强的气体印压激励,根据角膜在高压气流下的双向压平现象,得到角膜力学特征的经验参数,但无法建立经验参数与本征参数(如杨氏模量)的联系,进而难以通过分辨角膜局部力学特征来精确界定病变的边界^[44]。同时,多项针对圆锥角膜疾病特征和临床治疗的结果也仍具有争议性^[57-60]。近期波兰的研究小组也实现了基于 OCE 的角膜在体弹性测量,他们研究的角膜 OCT-E 系统采用了类似的气体印压型激励^[61],同样需要大压强激励载荷实现角膜压平,与临床仪器(ORA 和 Corvis ST)具备相同的局限性。

本文采用了微激励相敏 OCE 弹性成像方法,实现了微气体(气压为 10~40 Pa)脉冲激励下软组织亚纳米-微米级振幅范围的动态弹性响应观测,实现了人眼角膜固有频率的高分辨在体测量。其中,高相敏 OCT 探测子系统的研制是建立在前期的研究成果之上的:采用了线性-波数光谱探测技术^[47],提高了 OCT 系统的成像灵敏度^[49];采用了共光路相敏探测技术,实现了亚纳米级的动态相位探测灵敏度^[25];采用了解耦合眼动的方法^[46],提高了在体角膜的测量精度。基于两种固有频率量化模型(时域 R-Model^[30]和频域 SDOF-Model^[31]),分别测量了 1.0%~2.0%浓度琼脂仿体和两名志愿者角膜的固有频率。相比之下,SDOF-Model 具有更好的量化精度和可重复性,其平均 CV 仅为 0.9%(琼脂仿体)和 1.7%(人眼角膜),而 R-Model 的平均 CV 值则高达 8.4%(琼脂仿体)和 42.6%(人眼角膜)。此外,这两种模型对被测样本固有频率的测量结果存在差异,尤其是被测样本为在体人眼角膜时。造成差异的原因一方面是对固有频率的拟合方法不

同,另一方面来源于两种模型拟合精度的差异:R-Model 是对仿体/角膜在时域上的恢复曲线进行曲线拟合,本质上并非对固有频率进行直接测量,而是建立在简化和假设基础上的间接估算,而 SDOF-Model 是基于仿体/角膜阻尼振动频谱空间的测量,具有更好的量化精度。R-Model 更依赖于仿体/角膜的恢复曲线形状,但形变的形状很容易受到环境因素(如振动)、激励压强和眼动的影响,而 SDOF-Model 依赖于阻尼振动的频率,更容易去除环境和眼动带来的低频(频率小于 30 Hz)相位噪声,获取相对高频的固有频率振动信号(浓度为 1.0%~2.0%的琼脂仿体和角膜的固有频率范围为 100~400 Hz)。琼脂仿体的固有频率测量实验进一步验证了固有频率(浓度为 1.0%~2.0%的琼脂仿体的固有频率范围为 160~325 Hz)与杨氏模量(500~1000 kPa)的平方根正相关($p < 0.01$),这与之前发表的文献^[28,31,33]结果一致。人眼角膜 SDOF-Model 的测量结果验证了固有频率不受激励压强大小的影响,这也与先前文献^[31,43]所述的结论相符。

值得一提的是,共光路 OCT 虽然能显著提高相位探测的灵敏度,却不能通过调整参考臂的光强信号来增强干涉信号,故所探测的干涉信号强度通常较弱^[25]。根据琼脂仿体和人眼角膜两种不同的被测样品,分别采用了不同的激励间隔时间和不同的 OCT A-scan 采集速率来进行有效地 OCE 测量。在对琼脂仿体进行 OCE 测量时,采用较长的激励间隔($T = 0.5$ s)和较快的 A-scan 速率(70 kHz),在保证时间分辨力(14.29 μ s)的同时,采取补零的方法提高频率分辨率至 2 Hz。在进行人眼角膜 OCE 测量时,虽然较高的 A-scan 速率可以降低眼动的影响,但无法获得足够的信号强度。在入射光强(1.8 mW)一定的情况下,共光路 OCT 可通过降低 A-scan 速率来获得更长的相机积分时间来增强信号强度。因此,采用 20 kHz 的 A-scan 速率来得到更充足的相机积分时间。同样地,为了让志愿者更舒适,采用了更短的激励间隔($T = 0.1$ s),此时 FFT 的频率分辨率仅为 10 Hz。

本文较为系统地介绍了基于微激励 OCE 角膜固有频率弹性测量的方法,可作为基于应变模型或机械波模型的常规 OCE 方法的有力补充,或可进一步推动 OCE 成像技术在角膜生物力学参数临床测量方向的应用和发展。临床型眼反应分析仪(ORA 和 CorVis ST)采用相对大的气冲印压,其压强范围为 70~300 kPa、持续时间为 10~30 ms、激

励区域为 3 mm(直径)×3 mm(深度)。采用的微气体脉冲方法在激励压强(15 Pa)、持续时间(<4 ms)和激励区域(直径约为 150 μm)都有大幅度的减小,这在提高病人舒适性的情况下也提高了对气体脉冲进行量化的难度^[43]。对气体脉冲进行时域、频域和空域上的精准测量有助于实现更精准的软组织生物力学性能参数测量,这在目前是一大挑战,也是本团队的研究方向之一。角膜同时具有弹性和黏性,其杨氏模量也具有非线性特征。通过角膜的固有频率参数来关联角膜的其他力学参数(如杨氏模量)仍是一大挑战。本文所述的两种量化方法均在近似和简化的基础上来量化角膜的主要固有频率属性,但角膜实际上是一个多自由度的振动系统^[43],其阻尼振动过程也具有多个振动频率,如图 4(c)所示。相比单自由度的 SDOF-Model,发展多自由度(MDOF-Model)的分析方法无疑可以更准确地描述角膜的固有频率特性。然而,多自由度方法因其复杂性,在人眼角膜力学特性的量化方面尚未成熟,进而难以在临床上进行迅速推广。本文使用单自由度 SDOF-Model 从角膜的阻尼振动过程中获取其最主要的固有频率特性,以此来量化角膜的最主要特性,有利于临床上的迅速推广。在未来的工作中,团队将重点研究固有频率特性的多自由度量化方法。这需要更准确地获取角膜多自由度固有频率的各个频谱分量,更清晰地分析各频谱分量对应的角膜结构、硬度和成分等方面的信息,并需要进一步研究角膜疾病和手术等因素与角膜阻尼振动各频谱分量的关联性。

6 结 论

基于自制高分辨相敏 OCE 弹性测量系统,实现了微气体(10~40 Pa 气压)脉冲激励下软组织亚纳米-微米级振幅的动态弹性响应观测,结合时域 R-Model 和频域 SDOF-Model 两种固有频率量化模型,实现了琼脂仿体和人眼角膜的固有频率的高分辨测量。测量结果表明:固有频率值不受激励压强大小的影响,且和杨氏模量的平方根正相关($r \geq 0.98$);SDOF-Model 具有更好的可重复性,其平均 CV 为 0.9%(琼脂仿体)和 1.7%(人眼角膜),R-Model 的平均 CV 则高达 8.4%(琼脂仿体)和 42.6%(人眼角膜)。基于 SDOF-Model 的微激励 OCE 方法更适合人眼角膜固有频率的在体测量,这种微激励 OCE 角膜固有频率弹性测量方法或可作为基于应变模型和机械波模型的常规 OCE 测量方

法的有力补充,或可进一步推动 OCE 成像技术在角膜生物力学参数临床测量方向的应用和发展。

参 考 文 献

- [1] Brown K E, Congdon N G. Corneal structure and biomechanics: impact on the diagnosis and management of glaucoma [J]. *Current Opinion in Ophthalmology*, 2006, 17(4): 338-343.
- [2] Salomão M Q, Hofling-Lima A L, Esporcatte L P G, et al. The role of corneal biomechanics for the evaluation of ectasia patients [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, 17(6): 2113.
- [3] Burton M J, Ramke J, Marques A P, et al. The Lancet Global Health Commission on global eye health: vision beyond 2020 [J]. *The Lancet Global Health Commission*, 2021, 9(4): e489-e551.
- [4] Godefrooij D A, de Wit G A, Uiterwaal C S, et al. Age-specific incidence and prevalence of keratoconus: a nationwide registration study [J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2017, 175: 169-172.
- [5] Kim T I, del Barrio J L A, Wilkins M, et al. Refractive surgery [J]. *The Lancet*, 2019, 393(10185): 2085-2098.
- [6] Lan G P, Zeng J, Li W J, et al. Customized eye modeling for optical quality assessment in myopic femto-LASIK surgery [J]. *Scientific Reports*, 2021, 11: 16049.
- [7] Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, et al. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet a light for pediatric keratoconus: ten-year results [J]. *Cornea*, 2018, 37(5): 560-566.
- [8] Sarvazyan A, Hall T J, Urban M W, et al. An overview of elastography: an emerging branch of medical imaging [J]. *Current Medical Imaging Reviews*, 2011, 7(4): 255-282.
- [9] Nightingale K, McAleavey S, Trahey G. Shear-wave generation using acoustic radiation force: *in vivo* and *ex vivo* results [J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2003, 29(12): 1715-1723.
- [10] Manduca A, Oliphant T E, Dresner M A, et al. Magnetic resonance elastography: non-invasive mapping of tissue elasticity [J]. *Medical Image Analysis*, 2001, 5(4): 237-254.
- [11] Righetti R, Ophir J, Ktonas P. Axial resolution in elastography [J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2002, 28(1): 101-113.
- [12] 董雪, 黄丽萍. 超声弹性成像技术诊断肝硬化食管胃静脉曲张的研究进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(11): 2424-2427.

- Dong X, Huang L P. Research advances in the value of ultrasound elastography in the diagnosis of gastroesophageal varices in patients with liver cirrhosis[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2018, 34(11): 2424-2427.
- [13] Samani A, Zubovits J, Plewes D. Elastic moduli of normal and pathological human breast tissues: an inversion-technique-based investigation of 169 samples[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2007, 52(6): 1565-1576.
- [14] Ruberti J W, Sinha Roy A, Roberts C J. Corneal biomechanics and biomaterials[J]. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2011, 13: 269-295.
- [15] Schmitt J M. OCT elastography: imaging microscopic deformation and strain of tissue [J]. *Optics Express*, 1998, 3(6): 199-211.
- [16] 韩涛, 邱建榕, 王迪, 等. 光学相干层析显微成像的技术与应用[J]. *中国激光*, 2020, 47(2): 0207004.
Han T, Qiu J R, Wang D, et al. Optical coherence microscopy and its application[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2020, 47(2): 0207004.
- [17] 刘铁根, 陶魁园, 丁振扬, 等. 血管内光学相干层析成像中的冠状动脉支架重建[J]. *光学学报*, 2021, 41(4): 0417001.
Liu T G, Tao K Y, Ding Z Y, et al. Coronary stent reconstruction in intravascular optical coherence tomography[J]. *Acta Optica Sinica*, 2021, 41(4): 0417001.
- [18] 韦赢兆, 袁研, 蓝公仆, 等. 心血管光学相干层析成像的研究进展和应用[J]. *激光与光电子学进展*, 2021, 58(24): 2400002.
Wei Y Z, Yuan X, Lan G P, et al. Research progress and application of cardiovascular optical coherence tomography[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2021, 58(24): 2400002.
- [19] Jerwick J, Huang Y Y, Dong Z, et al. Wide-field ophthalmic space-division multiplexing optical coherence tomography [J]. *Photonics Research*, 2020, 8(4): 539-547.
- [20] Lan G P, Aglyamov S R, Larin K V, et al. *In vivo* human corneal shear-wave optical coherence elastography [J]. *Optometry and Vision Science*, 2021, 98(1): 58-63.
- [21] Song S Z, Huang Z H, Nguyen T M, et al. Shear modulus imaging by direct visualization of propagating shear waves with phase-sensitive optical coherence tomography [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, 18(12): 121509.
- [22] Wang S, Larin K V. Optical coherence elastography for tissue characterization: a review [J]. *Journal of Biophotonics*, 2015, 8(4): 279-302.
- [23] 王艺澄, 李雯杰, 黄燕平, 等. 光学相干弹性成像方法及研究进展[J]. *激光与光电子学进展*, 2021, 58(14): 1400003.
Wang Y C, Li W J, Huang Y P, et al. Advances in optical coherence elastography [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2021, 58(14): 1400003.
- [24] Rogowska J, Patel N A, Fujimoto J G, et al. Optical coherence tomographic elastography technique for measuring deformation and strain of atherosclerotic tissues[J]. *Heart (British Cardiac Society)*, 2004, 90(5): 556-562.
- [25] Lan G P, Singh M, Larin K V, et al. Common-path phase-sensitive optical coherence tomography provides enhanced phase stability and detection sensitivity for dynamic elastography [J]. *Biomedical Optics Express*, 2017, 8(11): 5253-5266.
- [26] Pelivanov I, Gao L, Pitre J, et al. Does group velocity always reflect elastic modulus in shear wave elastography? [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2019, 24: 076003.
- [27] Han Z L, Aglyamov S R, Li J S, et al. Quantitative assessment of corneal viscoelasticity using optical coherence elastography and a modified Rayleigh-Lamb equation[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2015, 20: 020501.
- [28] Qi W J, Li R, Ma T, et al. Resonant acoustic radiation force optical coherence elastography [J]. *Applied Physics Letters*, 2013, 103(10): 103704.
- [29] Akca B I, Chang E W, Kling S, et al. Observation of sound-induced corneal vibrational modes by optical coherence tomography [J]. *Biomedical Optics Express*, 2015, 6(9): 3313-3319.
- [30] Wu C, Han Z L, Wang S, et al. Assessing age-related changes in the biomechanical properties of rabbit lens using a coaligned ultrasound and optical coherence elastography system [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2015, 56(2): 1292-1300.
- [31] Lan G P, Larin K V, Aglyamov S, et al. Characterization of natural frequencies from nanoscale tissue oscillations using dynamic optical coherence elastography[J]. *Biomedical Optics Express*, 2020, 11(6): 3301-3318.
- [32] 马文蔚, 周雨青. 物理学教程[M]. 3 版. 北京: 高等教育出版社, 2016: 131-133.
Ma W W, Zhou Y Q. *Physics*[M]. 3rd ed. Beijing: Higher Education Press, 2016: 131-133.
- [33] Crecea V, Oldenburg A L, Liang X, et al. Magnetomotive nanoparticle transducers for optical rheology of viscoelastic materials [J]. *Optics Express*, 2009, 17(25): 23114-23122.

- [34] Wang S, Aglyamov S, Karpouk A, et al. Assessing the mechanical properties of tissue-mimicking phantoms at different depths as an approach to measure biomechanical gradient of crystalline lens [J]. *Biomedical Optics Express*, 2013, 4(12): 2769-2780.
- [35] Oldenburg A L, Boppart S A. Resonant acoustic spectroscopy of soft tissues using embedded magnetomotive nanotransducers and optical coherence tomography [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2010, 55(4): 1189-1201.
- [36] Wang S, Larin K V, Li J S, et al. A focused air-pulse system for optical-coherence-tomography-based measurements of tissue elasticity [J]. *Laser Physics Letters*, 2013, 10(7): 075605.
- [37] Luce D A. Determining *in vivo* biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer [J]. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2005, 31(1): 156-162.
- [38] Hong J X, Xu J J, Wei A J, et al. A new tonometer—the Corvis ST tonometer: clinical comparison with noncontact and Goldmann applanation tonometers [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2013, 54(1): 659-665.
- [39] Jiménez-Villar A, Maćczyńska E, Cichański A, et al. High-speed OCT-based ocular biometer combined with an air-puff system for determination of induced retraction-free eye dynamics [J]. *Biomedical Optics Express*, 2019, 10(7): 3663-3680.
- [40] 王立科, 张佳莹, 田磊, 等. 基于光学相干层析气冲印压技术研究角膜生物力学特性 [J]. *光学精密工程*, 2015, 23(2): 325-333.
Wang L K, Zhang J Y, Tian L, et al. OCT based air jet indentation for corneal biomechanical assessment [J]. *Optics and Precision Engineering*, 2015, 23(2): 325-333.
- [41] 黄燕平, 王舒喆, 郑永平. 基于 OCT 的气冲印压系统及应用: 检测软骨硬度变化 [J]. *中国医疗设备*, 2011, 26(1): 17-21.
Huang Y P, Wang S Z, Zheng Y P. OCT-based air-jet indentation system and applications: detection of change of stiffness in articular cartilage [J]. *China Medical Devices*, 2011, 26(1): 17-21.
- [42] Wu C, Aglyamov S R, Han Z L, et al. Assessing the biomechanical properties of the porcine crystalline lens as a function of intraocular pressure with optical coherence elastography [J]. *Biomedical Optics Express*, 2018, 9(12): 6455-6466.
- [43] Lan G P, Aglyamov S, Larin K V, et al. *In vivo* human corneal natural frequency quantification using dynamic optical coherence elastography: repeatability and reproducibility [J]. *Journal of Biomechanics*, 2021, 121: 110427.
- [44] Singh M, Li J S, Vantipalli S, et al. Optical coherence elastography for evaluating customized riboflavin/UV-A corneal collagen crosslinking [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2017, 22: 091504.
- [45] Li J S, Wang S, Manapuram R K, et al. Dynamic optical coherence tomography measurements of elastic wave propagation in tissue-mimicking phantoms and mouse cornea *in vivo* [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, 18: 121503.
- [46] Lan G P, Gu B Y, Larin K V, et al. Clinical corneal optical coherence elastography measurement precision: effect of heartbeat and respiration [J]. *Translational Vision Science & Technology*, 2020, 9(5): 3.
- [47] Lan G P, Li G Q. Design of a *k*-space spectrometer for ultra-broad waveband spectral domain optical coherence tomography [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 42353.
- [48] Hu Z L, Rollins A M. Fourier domain optical coherence tomography with a linear-in-wavenumber spectrometer [J]. *Optics Letters*, 2007, 32(24): 3525-3527.
- [49] Lan G P, Xu J J, Hu Z L, et al. Design of 1300 nm spectral domain optical coherence tomography angiography system for iris microvascular imaging [J]. *Journal of Physics D*, 2021, 54(26): 264002.
- [50] Kirkpatrick S J, Wang R K, Duncan D D. OCT-based elastography for large and small deformations [J]. *Optics Express*, 2006, 14(24): 11585-11597.
- [51] Park B H, Pierce M C, Cense B, et al. Real-time fiber-based multi-functional spectral-domain optical coherence tomography at 1.3 μm [J]. *Optics Express*, 2005, 13(11): 3931-3944.
- [52] Han Z L, Li J S, Singh M, et al. Quantitative methods for reconstructing tissue biomechanical properties in optical coherence elastography: a comparison study [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2015, 60(9): 3531-3547.
- [53] Voorhees A P, Ho L C, Jan N J, et al. Whole-globe biomechanics using high-field MRI [J]. *Experimental Eye Research*, 2017, 160: 85-95.
- [54] Pavlatos E, Chen H, Clayson K, et al. Imaging corneal biomechanical responses to ocular pulse using high-frequency ultrasound [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2018, 37(2): 663-670.
- [55] Scarcelli G, Yun S H. Confocal Brillouin microscopy for three-dimensional mechanical imaging [J]. *Nature Photonics*, 2007, 2: 39-43.
- [56] Scarcelli G, Pineda R, Yun S H. Brillouin optical

- microscopy for corneal biomechanics [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012, 53(1): 185-190.
- [57] Bak-Nielsen S, Pedersen I B, Ivarsen A, et al. Dynamic scheimpflug-based assessment of keratoconus and the effects of corneal cross-linking[J]. *Journal of Refractive Surgery*, 2014, 30(6): 408-414.
- [58] Gkika M, Labiris G, Giarmoukakis A, et al. Evaluation of corneal hysteresis and corneal resistance factor after corneal cross-linking for keratoconus[J]. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2012, 250(4): 565-573.
- [59] Greenstein S A, Fry K L, Hersh P S. *In vivo* biomechanical changes after corneal collagen cross-linking for keratoconus and corneal ectasia: 1-year analysis of a randomized, controlled, clinical trial[J]. *Cornea*, 2012, 31(1): 21-25.
- [60] Goldich Y, Barkana Y, Morad Y, et al. Can we measure corneal biomechanical changes after collagen cross-linking in eyes with keratoconus?—a pilot study [J]. *Cornea*, 2009, 28(5): 498-502.
- [61] Maczynska E, Rzeszewska-Zamiara J, Jimenez Villar A, et al. Air-puff-induced dynamics of ocular components measured with optical biometry [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2019, 60(6): 1979-1986.