

专论——生物组织弹性测量



栏目主编：郑永平（香港理工大学 医疗科技及资讯学系）

郑永平教授分别于1990年及1993年获中国科学技术大学电子信息工程学士及硕士学位，1997年获香港理工大学生物医学工程博士学位，其后在加拿大温莎大学 (University of Windsor) 就读博士后，于2001年成为香港理工大学助理教授，并于2008年在医疗科技及资讯学系晋升为教授。2008年8月~2010年7月，同时兼任香港理工大学创新产品和技术研究所副所长。郑永平教授的主要研究方向包括超声弹性测量与成像、三维超声成像与测量、医用超声仪器的创新、研究与开发，以及可携带人体生理参数测量仪等。主持承担多项科研项目。他已发表及录用的SCI论文90余篇，国际会议论文150余篇，另有6项美国和4项中国授权的专利及另外12项受理中的专利。他所开发研制的组织超声弹性测量仪已被国内、外多所大学和医院用于各种软组织的评估，并有7项专利已成功转让给了工业界作产业化。

组织弹性测量之传统印压测试

Traditional Indentation Test for Measurement of Soft Tissue Elasticity

黄燕平，郑永平

香港理工大学 医疗科技及资讯学系，香港

HUANG Yan-ping, ZHENG Yong-ping

Department of Health Technology and Informatics,
The Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong,
China



图片由香港理工大学 纺织及制衣学系 研究生
姚运茵 提供

[摘要] 与手触诊非常类似，印压测试使用比组织截面积小的压头对组织进行压缩，然后利用组织的反应力/形变测量组织的弹性特征。相对于触诊，印压测试的结果具有定量化和客观性强的优点，同时由于它对被测组织准备没有特别的要求，可以进行微创测量，因此被大量用于各种活体组织弹性的测量，是应用最广泛的组织弹性测量技术之一。传统印压测试系统一般使用印压头的位移代替组织的形变，测试强调结果而不特别强调系统本身的实用性。近年来，该领域发展了一些新的印压系统，如超声印压和水冲印压系统，这些系统不仅可以很好地完成印压测试，而且具有便携性和可微型化的特点，所以在临床应用方面具有很大的前景，我们称这些系统为新型印压系统。本期我们主要介绍传统的印压测试和系统，先简要回顾它们的发展历史，然后重点介绍印压测试分析方法，以及在弹性测量里面的典型应用，最后小结全文。

[关键词] 弹性；弹性测量；印压；杨氏模量；整体模量；剪切模量；泊松比；单相模型；二相模型；粘弹性

Abstract: As an analog of hand palpation, indentation test uses an indenter with a smaller contact area compared to the tested soft tissue to compress it and utilizes the relationship of force/deformation to measure the elastic properties of the soft tissue. Compared to hand palpation, the indentation is a method with quantitative results and objective analysis. With little requirement for the preparation of the tested soft tissue and as a noninvasive testing, the indentation has been widely applied to measure the tissue elasticity and has become one of the most frequently used methods in the field of elasticity measurement. Traditional indentation systems measure the displacement of indenter as equivalent of the tissue deformation. The use of such systems focuses on the measurement results but pays little attention to the system applicability. In recent years, new indentation systems are emerging such as the ultrasound indentation and the water-jet indentation systems. These systems, called "novel indentation systems" hereafter, not only have a good performance of indentation test but also possess the advantages of portability and potential in miniaturization for wide clinical applications. In this

收稿日期：2011-07-11

基金项目：香港研究资助局 (polyU5354/08E) 和香港理工大学 (J-BB69) 支持。

作者邮箱：ypzheng@ieee.org

paper, the traditional indentation techniques and systems are introduced. Firstly the history of indentation for elasticity measurement of soft tissues is briefly reviewed. Then the analysis technique for indentation test is presented followed by several main applications of indentation for elasticity measurement. A summary is given at the end of this paper.

Key words: elasticity; elasticity measurement; indentation; Young's modulus; aggregate modulus; shear modulus; poisson's ratio; single-phase model; biphasic model; viscoelasticity

[中图分类号] R445.1 [文献标志码] A

doi: 10.3969/j.issn.1674-1633.2011.07.001

[文章编号] 1674-1633(2011)07-0001-12

1 组织印压测试系统历史背景介绍

传统的手触诊方法是利用手指对组织进行按压,然后凭借操作者的手感定性给出触摸部位的硬度分数。该方法使用简单,便于临床应用,其缺点是测试结果具有很大的主观性,非常依赖于操作者的经验,于是学者们将印压测试引入组织的弹性测量。印压测试是跟触诊非常类似的一种力学测试方法,利用具有较小接触面的压头对具有较大表面积的材料进行特定方式的压缩,然后给出被测材料的弹性参数。在传统力学工程里面,印压测试被广泛用于测试材料(金属、塑料、橡胶和弹性体)的硬度^[1],如常用的维氏(Vickers)硬度,洛氏(Rockwell)硬度和布氏(Brinell)硬度等。近年来还发展了仪器化印压(instrumented indentation)技术(包括纳米印压技术)^[2-5]。由于印压测试对所测组织准备要求比较小,不需要像标准压缩实验那样准备形状规则的样本,因此,适用于对活体组织进行无创测量,在组织弹性测量当中获得了广泛的应用。软组织印压测试最早于1912年由Schade^[6]提出,用于皮肤弹性测试,早期的印压测试系统体积庞大笨拙操作自动化程度低,记录数据的方法也很原始,适用范围小,但是伴随着其他领域,如电子、计算机、传感器技术、自动控制 and 数字信号处理技术等的迅速发展,生物组织印压技术也在不断地发展完善当中。时至今日,已经出现了很多新的适合各种测试环境的系统和技术。下面我们先对传统印压测试在生物组织弹性测量方面的历史作一些简单的回顾。

1912年, Schade^[6]报导了一个用于测量皮肤及皮下组织弹性的印压仪器,这也许是最早报导的用于测量组织弹性的印压系统。该系统设计巧妙,半球形压头被固定在一个杠杆短臂的一边,利用杠杆长臂放大原理记录压头因为组织形变产生的位移,印压力通过放置在压头上方的一个固定重量的砝码产生,实验中观察组织加上砝码后的形变蠕变和去掉砝码后的形变反弹情况。蠕变过程当中的位移是通过杠杆长臂这边的笔头在一个随时间旋转的鼓面上留下的墨水记号产生的。同时,为了消除受试者组织自身移

动所产生的影响,压头这边有一个支撑架用来记录受试者组织本身在测试当中整体移动所产生的位移。研究者利用该系统测试发现,水肿组织适应载荷和反弹达到平衡状态所需要的时间比正常组织要长得得多。Kirk等(1949~1962)^[7-9]引入改进型Schade印压系统,在记录形变仪器上使用不同材料减小了记录形变时笔头跟鼓面的摩擦力,增加了系统测量的可靠性,他们将该系统用于研究皮肤弹性随年龄的变化情况,且研究性激素疗法对老年人皮肤弹性的改善效果。Lewis等(1965)^[10]利用皮褶卡钳(skin caliper)的钳口对皮肤的印压作用研究水肿。组织被钳口卡住以后,假设作用力固定,因为皮肤里面有液体的存在,钳口间组织随时间会有有一定的蠕变,那么达到最终平衡状态所需要的时间就可以作为特征参数比较正常组织和水肿组织的区别。该系统不适合研究组织下面肌肉层的弹性参数,影响测试结果的因数也比较多,如每次测量钳口间组织厚度可能不一致,导致测量的可重复性很难保证,所以不适合作为皮肤弹性的标准测量工具。

Schade印压系统的缺点就是不能任意控制印压力的大小,记录形变要用随发条转动的鼓面和杠杆系统。随着电子技术和工业制造技术的快速发展,诞生了各种能够连续记录力和形变的传感器,特别是随着小型计算机控制技术的诞生,将这些技术应用在印压系统上可以提高测量的可重复性、可靠性和准确度。Ziegert和Lewis(1978)^[12]在印压系统中引进力传感器和线性位移传感器(LVDT)分别用于测量印压力和形变,通过同步测量发现,该系统可以连续获得被测组织印压过程当中的印压力和形变。该研究使用力/形变的斜率去量化软组织的弹性。Bader和Bowker(1983)^[13]利用一个平底面圆柱形印压头对皮肤下软组织进行弹性测试,该测试系统使用电位位移传感器(potentiometer)测量阶跃力作用和撤离后组织的形变。该研究比较明显的特点是使用了Water(1965)^[30]和Hayes等(1972)^[31]的实验和理论印压公式描述组织的杨氏模量,得出杨氏模量随年龄、性别和测试点变化而变化的结论。自此以后,传统的印压测试加上量化的硬度计算方法被

表 1 典型印压系统列表

文献	印压系统主要特点	测试组织	优缺点概括
Schade (1912) ^[6] Kirk等 (1949~1962) ^[7-9]	半圆形印压头, 负载固定, 利用比较原始的记号法记录形变	小腿内侧软组织	+ 最早组织印压系统 - 记录形变方法原始 - 只能施加定量印压力, 系统灵活性差
Lewis等 (1965) ^[10]	皮褶卡钳卡口产生一定的印压力, 观察组织形变蠕变	全身各处 (大腿, 小腿, 手、足等) 皮肤	+ 使用很常用的皮褶卡钳 - 结果受影响因素较多 - 不适于研究皮下组织例如肌肉层
Kydd等 (1974) ^[11]	使用超声探头作为测量组织厚度和形变的工具, 使用应变计测量施加的力	内前侧小腿软组织	+ 使用超声信号测量组织的形变 - 印压力/形变没有同步
Ziegert和Lewis (1978) ^[12]	通过杠杆长臂施加力 使用LVDT测量形变 使用测力传感器测量印压力	小腿内测软组织	+ 利用LVDT和测力传感器分别测量印压力和形变 - 垂直印压, 系统操作灵活性差
Bader和Bowker (1983) ^[13]	使用圆柱形平底印压头, 利用电位位移传感器测量印压形变	大腿和前臂软组织	- 印压力不可随意控制
Fischer (1987) ^[14-15]	直径8cm的底座中间安装橡胶印压头, 形变由底座在杆上的滑动获得, 印压力由测力仪指针显示	背部包含肌肉的软组织	- 需要对力和形变进行人工读数, 实际操作中很难保持同步读取
Robbins等 (1989) ^[16]	通过弹簧弹力产生0~9kg力, 形变根据球形压头到其同心空心环距离测得	脚部软组织	+ 系统结构简单小巧 - 使用手工记录形变数据
Mak等 (1994) ^[17]	利用计算机控制的线性马达推动印压头, 可完成自动印压测试	膝关节以下部分小腿软组织	+ 实现自动印压 - 系统比较大, 只能垂直印压
Ferguson - Pell等 (1994) ^[18]	利用1个气箱和1个闭路循环控制系统控制印压力, 观察形变	无特定指明	+ 利用反馈闭路可以产生任意形式的印压力曲线, 测量力和形变关系
Lyrra等 (1995) ^[19]	内窥式印压系统, 印压深度固定, 测量印压力	软骨	+ 可以在活体关节内部测量 - 不能得到连续的力/形变曲线, 不能测量软骨厚度
Vannah和Childress (1996) ^[20]	平面印压头, 结合力传感器和LVDT测量印压力和形变	小腿肌肉软组织	- 不能测量组织初始厚度
Zheng和Mak (1996) ^[21]	小型超声系统作为压头, 可手工操作的笔形印压系统	下面有骨的各部位软组织	+ 系统便携度高 + 可同时测量组织厚度和印压形变 - 组织如太厚或有气孔, 测量困难 - 手工操作需要经验
Pathak等 (1998) ^[22] Silver-Thorn (1999) ^[23]	利用计算机控制的线性马达控制印压的速度	可用于下肢软组织	+ 可进行不同印压速度测试 + 利用假肢套的洞孔进行测试 - 不能测量组织初始厚度
Vannah等 (1999) ^[24]	利用气泵可完成快速周期性印压, 形变由固定在压头上的电磁传感器测得	腿部软组织	+ 可以进行硬度平面分布测绘 (mapping) - 使用非本征弹性参数
Rome和Webb (2000) ^[25] Rome等 (2001) ^[26]	压头上方装有一有机玻璃挡板, LVDT测量形变	足跟软组织	+ 保证印压时压头与组织的垂直性 - 系统体积大, 手动操作有一定难度
Klaesner等 (2001, 2002) ^[27-28]	利用1个三维定位系统测量压头的位移	足底软组织	- 系统便携性不高 - 无法测量组织厚度
Lu等 (2009) ^[29]	笔形印压探头, 利用1个固定在印压探头上的电磁位置感应传感器测量印压形变	腹部软组织	+ 系统便携性高 + 可测量大厚度组织 - 无法测量组织厚度

注：“+”为优点；“-”为缺点

广泛用来研究各种组织的本征弹性特征。这里举几个不同组织印压测试的例子: Horikawa 等 (1993)^[32] 报导了一个利用激光反射方法测量变形的印压系统用来研究肌肉组织的硬度。他们发现上肢三角肌 (deltoid muscle) 硬度跟手臂的外展 (abduction) 角度有关; Mak 等 (1994)^[17] 报导了一个用于下肢软组织弹性测量的计算机自动控制印压系统, 并对截肢和非截肢测试者的下肢软组织硬度进行了对比测量; Lyrra 等 (1995)^[19] 设计了一个可用于关节内窥镜操作的测量软骨硬度的印压系统; Pathak 等 (1998)^[33] 开发了一个可以对印压速度进行控制的自动印压系统, 该系统可以结合在假肢套 (prosthesis) 上对截肢患者的软组织进行测量^[23]; Rome 和 Webb (2000)^[25] 设计了一个测量脚后跟软组织硬度特征的印压系统; Klaesner 等 (2001)^[27] 也设计了一个可用于脚底各部位软组织硬度测量的印压系统。为了方便比较, 本文在表 1 中列举了一些文献中报导的典型的软组织硬度测试印压系统, 并简要分析了这些系统的优、缺点。

这里单独提一下材料科学中的硬度计 (durometer) 在组织弹性测量当中的直接应用。Peck 和 Glick (1956)^[34] 很早就引入硬度计 durometer 和压力计 tonometer 分别研究水合作用对角质层 (keratin) 和活体皮肤弹性的影响。这两个仪器的原理是利用一定重量的砝码通过压头对皮肤产生印压作用, 然后把位移直接显示在仪器所带表盘的刻度上, 用表盘刻度值代表所测组织的硬度, 形变越小, 组织的硬度越大。这种类型的硬度计外形比较轻巧, 使用方便, 在对皮肤的弹性硬度测量方面得到很多应用, 如研究各种皮肤疾病或者皮肤烧伤的情况下, 皮肤组织的弹性和评估有关皮肤疾病治疗的效果。Hillerton 等 (1982)^[35] 利用维氏印压仪研究昆虫表皮的硬度和弹性; Katz 等 (1985)^[36] 利用 tonometer 来评估压力服 (pressure garment) 治疗增生性烧伤疤痕 (hypertrophic scar) 的效果, 结果发现, 在使用压力服疗法后, 皮肤明显变软, 硬度减小; Falanga 和 Bucalo (1993)^[37] 利用 durometer 硬度计测量硬皮病患者皮肤的硬度, 然后与临床上常用的表征硬皮病严重程度的分数进行相关分析, 发现该病越严重, 皮肤的硬度也越大。这些称为硬度计 (durometer 或者 tonometer) 的印压仪器也可以用来研究皮肤的水肿^[38-39], 其在皮肤测量上的可靠性和有效性也被证明^[40-41]。最近, 还报导了相关的数字化皮肤硬度计^[42], 被某些学者提倡作为临床上客观评价疤痕柔韧性的工具^[43]。值得注意的是, 使用无单位硬度值或形变大小作为测量结果的皮肤硬度计始终不能提供本征化的组织弹性参数, 这阻碍了某些研究, 如在不同测量中心或由不同仪器得到结果的可比性, 仪器还需要进一步的改善。如 Fischer^[14] 报导的印压系统跟普通的硬度计非常类似, 但是该系统既可以测量印压形变, 又可以同时测得使用印压

力的大小, 可以说是对工业硬度计测量的一种改进。有了合适的测量仪器, 还需要对测试获得的数据利用合理的模型进行有效的分析, 得出表征被测组织弹性的物理量。下面本文讨论传统印压测试数据的分析方法。

2 传统印压测试分析方法

从印压实验当中, 可以得到跟组织弹性有关的力/形变曲线, 但是利用这条曲线然后加上相对应的边界条件去计算组织的弹性参数是一个复杂的问题。最简单的假设就是把组织当成一个各向同性均匀的线性弹性体, 也就是说假设组织只有一相 (single phase), 在这个假设下组织的弹性模量可以由理论解析公式求出。这个弹性模量可以在暂态或者平衡状态下求得, 代表组织的瞬时弹性特征或者组织中液体流动停止以后的平衡态弹性特征。传统触得到的分数其实也是软组织平均弹性特征的一个体现, 但是生物组织当中包含水份, 而且其占体重的比例达到一半以上。所以至少需要一个二相型 (固相和液相) 的模型来更好地分析组织的力学行为, 于是提出了二相型模型 (biphasic model)。该模型在软骨研究里面得到了广泛的应用。非线性弹性的粘弹性模型也在软组织的印压测试分析中被采用, 这些模型既考虑了组织的粘性, 还考虑了组织因为非小形变而产生的非线性弹性。实际当中软组织的生物力学行为因为太复杂, 有时候理论分析很难进行, 有限元方法利用计算机的大型运算能力去模拟生物组织在外力作用下的形变情况, 也被广泛用于印压测试的分析。

2.1 单相分析

当把组织看成各向同性均匀的材料时, 印压测试就属于经典弹性力学的接触问题。把组织看成半无限大弹性体粘附在硬底面, 压头相对于组织具有无限大的弹性模量, 假设组织的厚度相对于压头的尺寸来说无限大, 接触面无摩擦力, 那么根据赫兹接触理论^[1,44], 圆柱形印压头时, 杨氏模量和力/形变的关系 (小形变下) 可由下式获得:

$$E = \frac{1-\nu^2}{2a} \cdot \frac{P}{w} \quad (1)$$

其中, E 为组织的杨氏模量, ν 为泊松比, a 为圆柱形压头底面半径, P 为印压力, w 为印压形变。如果将组织的泊松比和压头接触面半径当成常量, 那么杨氏模量和印压力/形变比率成简单的正比关系^[45], 所以在某些应用里面可以直接利用印压力/形变比作为组织硬度指数。

2.1.1 组织厚度和泊松比影响及测量

实际应用当中压头的大小跟组织的厚度相比不能忽略, 需要对此公式进行修正^[30-31]。Hayes 等^[31] 通过理论分析组织厚度的影响可以通过一个比例因子来进行修正:

$$E = \frac{1-\nu^2}{2\alpha\kappa(\nu, a/h)} \cdot \frac{P}{w} \quad (2)$$

式中, κ 是跟组织泊松比 (ν) 和压头半径 / 组织厚度比 (a/h , 简称宽高比, aspect ratio) 有关的比例因子, 其值可以查表求得^[31], a/h 越大, 则 κ 越大; 当 a/h 趋近于 0 时, 则 κ 趋向于下界 1, 此时公式 (2) 跟公式 (1) 一致。

因此, 当压头直径跟组织厚度具有可比性的时候, 必须考虑组织厚度对测量结果的影响。在软骨厚度测量上, 常用方法有探针法 (利用探针刺入软骨不同分界面的受力情况不同测量厚度)^[46-47]、利用测厚仪, 如千分尺和螺旋测微器的直接测量法^[48] 及光学显微镜放大测量法^[47]。但是这些方法的缺点是只能用在离体组织上, 而在活体组织上我们需要使用非侵入性方法。Bader 和 Bowker^[13] 利用皮褶卡钳测量组织的厚度, 但是该仪器测出的是皮肤层的厚度而不是下面整个软组织层的厚度, 所以测量出来的厚度会小于实际软组织层的厚度。现代化的医学成像方法, 如 X 光和 MRI 也可以用来测量组织的初始厚度^[23,49-50]。在大部分情况下, 组织初始厚度和形变需要单独测量, 这既消耗测试时间, 又给测量带来很大的不便。因此, 寻找一种可以同时完成两个参数测量的技术显得很有必要, 这将会在下期的新型印压系统中讨论。另外一个需要确定的物理量是泊松比, 特别是当印压头大小跟组织厚度相近的时候, 比例因子 κ 受泊松比影响比较大。 ν 可以通过实验测量, 最直接的方法就是根据其定义测量形状规则样本在压缩或者拉伸下横向跟纵向长度变化的比值^[51], 间接的方法可以通过分析一个或者若干测试结果获得。Jurvelin 等^[51] 提出利用自由和受限压缩获得的杨氏模量跟整体模量的关系确定泊松比。当然, 利用非受限压缩和印压测试之间杨氏模量和印压力 / 形变斜率之间的关系公式 (2) 反推也可以算出组织的泊松比^[52]。Jin 和 Lewis^[53] 提出利用两个不同大小压头的印压实验获得组织的泊松比, 该方法是在小线性形变下获得的, 不适合有限形变情况。Choi 和 Zheng^[54] 对该方法在有限形变下的情况进行了修正。Zheng 等^[55] 进一步通过有限元方法证明利用单个印压头在有限形变下比例因子 κ 随 ν 、 a/h 和 w/h 的变化关系 (见 2.1.2) 可以得到组织的泊松比, 为泊松比的简单化测量提供了可能性。通过二相性的印压测试 (biphasic indentation) 也可以单独测量组织的泊松比, 本文将在下面介绍。为了使用方便, 在大部分的印压测试研究里 ν 都是取 1 个常数来代替复杂的测量, 通常这个值可取于 0.45~0.50^[17,20], 这代表软组织体积基本不可压缩。在这个假设下, ν 小幅的波动不会给结果带来特别大的改变。但是在某些特殊的情况下, 如组织四周受限 (在假肢套里的软组织), 应力分析结果对 ν 的波动还是比较敏感的, 需要特别考虑^[56]。

2.1.2 组织有限形变影响

Hayes 的理论^[31] 是在小形变 (infinitesimal deformation) 数学模型下获得的, 实际在印压测试当中组织的形变可能达到 10%~30%, 可能已经超出了组织一般线性形变的范围。解决这个问题一个简单的方法就是使用逐步增加形变的方法计算组织的硬度变化^[57]:

$$E(i) = \frac{1-\nu^2}{2\alpha\kappa(\nu, a/(h-w(i)))} \cdot \frac{P(i+1)-P(i)}{w(i+1)-w(i)} \quad (3)$$

式中 i 代表第 i 采样点, 假设采样速度足够, 从 i 段到 $i+1$ 段可以看成是小形变, 其中, 对比例因子中的组织初始厚度进行修正。公式 (3) 只是大形变下的一个简单的近似, 为了更加准确的解决这个问题, Zhang 等^[58] 利用有限元分析对公式 (2) 中的比例因子增加一个形变因子, 变为:

$$E = \frac{1-\nu^2}{2\alpha\kappa(\nu, a/h, w/h)} \cdot \frac{P}{w} \quad (4)$$

此时, 式中 κ 不仅跟泊松比、 a/h 有关, 而且还跟 w/h 有关, 其值可以通过有限元分析获得的 κ 值表^[58] 查询获得。分析证明, 此时 κ 几乎随着 w/h 线性增加, 特别是当 ν 接近 0.5 和 a/h 越大的时候, 随 w/h 线性变化的斜率也越大。这里需要说明的是, 实际当中印压曲线的非线性不一定是由大形变引起的, 因为印压力跟形变的关系同时也受印压头形状的影响。如在线性小形变下, 假设使用的是半圆形印压头, 且接触面随着印压深度的增加而增加 (未完全接触), 那么印压力 / 形变关系为^[59-60]:

$$P = \frac{4R^{0.5}E}{3(1-\nu^2)} w^{1.5} \quad (5)$$

其中, R 为压头半径, E 为被测体杨氏模量。从上式中可以看出, 即使是在小形变情况下, 印压力和形变之间的关系呈现非线性的 1.5 次幂关系。

2.2 二相印压分析

组织单相模型只能表征组织在印压测试下的暂态或者平衡态行为, 且在两种状态下得到的弹性参数通常也有很大的不同。如在内侧股骨髁 (femoral condyle) 上软骨的暂态模量可达 10.8 ± 9.4 MPa, 但是其平衡态模量仅为 1.44 ± 0.86 MPa^[61], 这给结果的解释带来很大的困难。因此, 为了能进一步有效地分析软组织的力学行为, Kuei, Low 和 Mow 提出了称为线性 KLM 的软骨二相模型^[62]。二相包括 1 个线弹性均匀各向同性的孔状固态基质, 可用整体模量 H_A 和泊松比 ν_s 表示, 和 1 个代表可在孔状基质中流动的液态细胞液, 特征参数为渗透率 k , 表明液体在孔状固体中流动的难易程度。Mow 等^[63] 分析了二相性软骨受限压缩模型, 假设 1 个固定的泊松比 ν_s , 可以利用非线性回归方法通过应变蠕变测试获得软骨的整体模量 H_A 和渗透率 k 。该二相性模型在软骨研究里面得到了非常广泛的应用, 在实际当中因为边界问题等原因很难实现理想的受限

压缩。于是, Mak 等^[64]将软骨二相性模型推广到印压测试上。Mow 等^[46]利用简单的数值化方法分析蠕变测试数据,实现整体模量、泊松比和渗透率 3 个独立参数的同时测量。下面本文简要介绍利用该方法测量 3 个独立参数的步骤。假设压头是多孔的圆柱形压头,孔状压头保证印压过程当中软骨中液体可以自由从压头流出,假设组织固态细胞间质结构的剪切模量为 μ_s ,整体模量 H_A ,泊松比为 ν_s ,液体渗透率为 k ,压头半径为 a ,印压力为 P ,印压形变为 w ,组织初始厚度为 h 。Mak 等^[64]证明软骨在蠕变印压测试下的行为完全由 4 个参数决定:①泊松比 ν_s ;②印压参数 $P/(2\mu_s a^2)$;③时间比例因子 $a^2/(H_A k)$;④ a/h 。Mow 等^[46]进一步指出,利用 Mak 等^[64]提出的解方法需要大量的计算。另外一个简化的有效解方法就是利用数值方法,该方法算出一系列跟 $w(t)/h$ 和 $\log(t)$ 曲线随泊松比 ν_s 变化的主解(master solution),然后通过优化回归算法求得软骨的 3 个本征参数。计算主解曲线时假设上述参数 3 为 $a^2/(H_A k)=1$,还需要知道参数 1、2 和 4。参数 1 泊松比 ν_s 假设已知(0-0.5 取值),参数 4 已知(假设软骨厚度已知),参数 2 中的 μ_s 可以通过最终平衡状态下的 Hayes 方程获得^[31]:

$$\mu = \frac{1 - \nu_s}{4ak(\nu_s, a/h)} \cdot \frac{P}{w(\infty)} \quad (6)$$

其中, $w(\infty)$ 代表蠕变测试平衡状态下的最大形变。获得主解曲线以后,我们根据实际获得的印压 $w(t)/h$ 跟 $\log(t)$ 曲线利用相似性原理跟主解曲线进行优化回归分析。假设主解曲线在 $\log(t)$ 上位移为 S 的方程为 $f(\nu_s, S, \log(t))$, 实际测量形变曲线为 $w_{exp}(\log(t))$, 那么 (ν_s, S) 可以通过以下优化回归运算获得:

$$(v_s, s) = \min_{v_s, s} \sum_{t_j} \left(\frac{f(v_s, s, \log(t_j)) - w_{exp}(\log(t_j))/h}{w_{exp}(\log(t_j))/h} \right)^2 \quad (7)$$

式中, t_j 为离散化的求和时间点。通过回归获得的泊松比,我们就可以算出组织的整体模量:

$$H_A = \frac{2\mu_s(1-\nu_s)}{1-2\nu_s} \quad (8)$$

公式(7)中,跟时间比例因子有关 $S=\log(a^2/(H_A k))$,因此,渗透率 k 可以通过以下公式求得:

$$k = 10^{-s} a^2 / H_A \quad (9)$$

通过以上分析看出,可以根据蠕变印压测试同时获得组织的固态基质泊松比,剪切模量和液体渗透率 3 个参数,而不需要假设 1 个恒定的泊松比来计算。二相印压方法应用广泛,例如比较不同类动物之间软骨的本征弹性特征差别^[65-66],比较关节内接触面两侧软骨弹性特征的区别^[67],和分析软骨在关节不同部位的硬度分布情况^[68]。

2.3 非线性粘弹性及有限元分析

因为生物组织的复杂性,所以上介绍的 2 个特殊的

简单化的单相和二相模型远不能满足实际测量的需要。如 Miller^[69]指出二相生物组织模型虽然可以很好地解释受限压缩,但是却很难解释非受限压缩实验结果。因为该模型没有考虑到固态基质本身所具有的粘弹性特征。因此,包含更多弹性特征,如粘弹性和非线性弹性的模型也被用于印压测试的分析。同时,因为这些复杂模型的提出使得对印压测试的理论分析非常困难,有必要借助数值分析化方法,也就是有限元方法来计算被测组织的弹性参数。在这方面的研究很多,但是也显得比较分散,基于篇幅原因在此本文就举几个简单的例子,不做特别详细的介绍。第 1 个常用的方法为集总元件(弹簧/阻尼器组合, spring-dashpot)参数模型,此模型是一个现象模型,而不是结构模型。其用来描述印压过程中总体印压力/形变的行为。Boyer 等^[70]利用 1 个 Kelvin-Voigt 模型(弹簧和阻尼器串并联模型)分析皮肤的动态周期印压测试,利用印压头的印压力、幅度和相位延迟之间的关系就可以求出模型的 2 个特性参数:弹簧弹性系数和阻尼器阻尼系数,用来表征皮肤的粘弹性。该研究对比不同年龄组受试者之间皮肤弹性的差异,发现随着年老过程,皮肤的弹簧弹性系数和阻尼系数都会下降。Jachowicz 等^[59]也用包含 1 个驰豫时间常数的 Kelvin-Voigt 模型分析皮肤的印压蠕变和松弛测试,测试当中使用半圆形压头,证明弹簧和阻尼器组合模型可以很好的描述皮肤的粘弹性力学现象。Kerdok 等^[71]利用集总元件参数模型分析灌注(perfusion)对肝脏粘弹性特征的影响,通过实验证明了离体灌注模型比无灌注模型能更好的模拟活体肝脏的生物力学特征。第 2 个常用的方法是利用准线性粘弹性(quasi-linear viscoelastic, QLV)模型。Zheng 和 Mak^[72]利用 QLV 模型研究了下肢软组织在印压测试下的力学行为,利用 4 个模型参数评估组织在不同人、不同部位和不同姿态下的变化情况。Huang 等^[73]利用这个模型分析放疗后颈部组织的纤维化情况,发现这些纤维化组织的线性和非线性弹性系数随着纤维化程度的加深而变大。Mattice 和 Lau 等^[74-75]利用 QLV 模型研究肋软骨硬度随受试者年龄的变化情况。Lim 等^[76]利用准线性粘弹性模型(QLV)研究肝脏和胃组织的力学特性,首先利用阶跃印压算出组织的瞬时弹性,然后利用最小化 1 个目标函数的方法求得 QLV 模型中的粘弹性系数,结果表明,优化算出的粘弹性系数能很好的拟合实验数据。Flynn 等^[77]在 QLV 中引入超弹性(hyperelastic)模型然后结合有限元分析方法(FEM)研究皮肤在不同印压方向下的应力/应变反应。Miller 等^[78-79]利用 1 个四参数的超弹性 QLV 有限元模型来分析对脑组织的活体印压实验,他们利用从离体压缩测试获得的模型参数来预测活体测量的印压力/形变曲线,结果表明,离体实验获得的组织参数能比较好的预测活体测试结果。第 3 个常用的方法是混合结构模型(mixture model),也就是把

组织看成不同种类物质的混合物,这其中也包括本文以上提到的著名的线性二相模型^[63-64]。但是该模型中假设固态是各向同性均匀线弹性的,这与实际软骨当中具有的纤维(胶原蛋白网)和非纤维(蛋白多糖网)结构物质的特性不符。于是,后来就提出了改进型的有限形变二相型模型^[80]、孔粘弹性二相型模型^[81]、纤维加强二相型模型^[82]等。关于在印压测试当中使用复杂的生物组织力学模型的讨论,已经超出了本文的范畴,读者可参阅相关的文献^[83-87]。这里需要指出的是,使用这些复杂粘弹性模型的优点是可以更好地描述软组织的印压测试结果,但是也给方法的普及带来一些不利的因素。因为模型的特殊性,所以不同研究之间的参数很难进行平等的比较,因此对1个特定的组织来说寻找1个通用的、公认的可以比较好描述组织粘弹性行为的模型成为研究上一个重要的课题。

3 传统印压测试的应用

印压实验因为可以实现无创测量,已经成为一个常用的测量活体组织弹性特征的工具。通过印压测试可以获得组织的弹性参数,利用这些参数可以特征化某些生理现象,如老化(aging)或者退化(degeneration)过程,并用于某些疾病的诊断,如皮肤硬化程度评估。这些参数还可以用来评估某些治疗方案的有效性和用于计算机建模仿真,下面文本对这些应用作一些简单介绍。

3.1 生理病理病灶检测诊断

因为人体的表面覆盖一层软组织,所以最早应用于印压测试的组织就是皮肤。Schade^[6]利用印压研究皮肤的弹性特征用来区分水肿组织和正常组织的不同。Lewis^[10]利用皮褶卡钳印压实验证明水肿组织需要比正常组织长得多的时间达到稳定状态。Bates等^[88]利用印压计在相同的印压力下测得水肿组织蠕变时间常数为227s,远大于正常手臂的71s,稳态蠕变变形(5.7mm)也远大于正常组织稳态变形(1.3mm),证明水肿软组织硬度减小,在大脑缺血后的脑组织水肿上面利用印压测试也发现了类似结果^[89]。组织随着老化过程其弹性的变化也是印压系统测量弹性的一个重要应用。Kirk等^[7,9]使用Schade的印压系统研究皮肤的蠕变随受试者年龄的影响,指出皮肤随年龄增加而硬度增加,弹性变差。Boyer等^[70]用印压测试皮肤的弹性,但是他们测出皮肤的弹性模量随年龄的增大反而减小,并讨论与传统的“皮肤硬度随年龄增大而增大”的结论有区别的原因,提出差异很可能来自测试时皮肤本身的张力,也就是预应力(pre-stress)对结果的影响。Athanasίου等^[90-91]利用印压蠕变实验研究老鼠关节软组织的生物力学特征随年龄的变化情况。分析得出,老鼠软骨生物力学质量跟其年龄大小没有相关性,所以自然生长的老鼠不适合作为研究人类关

节软骨随着年龄增长质量退化的动物模型。Lau^[75]等利用印压实验研究人的肋软骨随着年龄的变化情况也没有明显发现肋软骨质量会随着年龄增大而退化的趋势。在疾病研究上,使用硬度计的印压测试被广泛应用于各种皮肤病患者的皮肤硬度评估。Falanga和Bucalo^[37]利用硬度计研究具有硬皮病(scleroderma)的患者皮肤硬度跟临床评估硬皮病分数之间的关系,发现在大部分位置(除了额头),硬皮病临床分数越高,硬度计指数也越高,所以硬度计可以作为一个客观化工具评估皮肤硬皮病的严重程度^[92-93]。在乳腺组织上,Samani等^[94]利用有限元法加逆问题求解法通过印压实验指出,乳腺良性肿瘤组织杨氏模量($6.41 \pm 2.86\text{kPa}$)只是正常乳腺纤维腺体组织杨氏模量($3.24 \pm 0.61\text{kPa}$)的2倍左右,而导管性恶性乳腺癌硬度是正常纤维腺体硬度的3倍以上,高等级的恶性瘤硬度可达到正常硬度的13倍($42.52 \pm 12.47\text{kPa}$)。因此,印压实验结合相对应的模型分析可以为疾病的良、恶性分类提供有效的参考数据。在软骨的退化上,因为印压实验可以在软骨层上进行,而不用准备形状规则的软骨样本,因此,测试能保持软骨特性的完整性,测试结果更加接近实际活体状态。印压测试已经成为研究软骨退化上最常用的工具之一。以上介绍的印压测试的单相和多相模型都是最先在软骨研究中被提出及应用的^[31,63-64]。软骨的退化是骨关节炎里面最明显的变化之一,因此研究软骨的弹性特征跟退化程度之间的关系,是研究其特征是否能够成为判断软骨质量的凭据的关键。在仪器化方面,已经报导了一系列内窥式的软骨印压系统^[19,95-96],如芬兰一个研究组设计的Artscan^[19],被广泛用于测量软骨的硬度。这方面的研究非常多,作者在相关的SCI数据库(www.isiknowledge.com)里搜索indentation与articular cartilage的主题组合,可以发现500多条相关的文献,有兴趣的读者还可以参考相关的跟软骨力学测试有关的综述文章^[97-100],其中有很多包含对软骨印压测试的介绍。除了软骨等关节组织,印压测试还可用于人体腹内组织的弹性特征测量,如Carter等^[101]就报导了活体肝印压测试,发现患有胆汁淤积肝病患者的肝硬度是正常肝硬度的2~3倍。

3.2 治疗效果评估和跟踪

如果硬度可以作为一个特征评估组织的生理病理状态,那么自然地就可以作为评估某些治疗方案有效性的依据,所以印压也被作为一个常用的方法跟踪评估治疗手段的效果。Chieffi最早^[8]利用Schade印压系统评估雌激素治疗对改善老年人皮肤弹性的作用,结果发现,女性局部使用而不是通过静脉注射雌激素能改善皮肤的弹性特征。而男性,不管使用何种方式使用雄性激素对皮肤弹性都没有改善作用。在水肿治疗方面,Mayrovitz^[102]利用印压评估淋巴引流对淋巴水肿患者大腿软组织的改善情况,研究发现即使在

进行一次淋巴引流按摩治疗以后,相同印压深度下水肿皮肤的印压反应力显著减小^[103],介电常数测量也证明了治疗后皮肤水份的减少,说明治疗有效。在皮肤硬皮病治疗方面,Karrer等^[104]等报导了使用光动力疗法治疗对局部硬皮病的改善情况,临床皮肤分数和硬度计分数在治疗以后都降低了,表明该疗法对改善硬皮病具有正面的治疗效果。在软骨治疗方面,也有一些利用印压测试评估低能量激光对修复后软骨弹性的改善作用^[105-107]和某些软骨修复方法,如自体软骨细胞移植手术对软骨修复的改善作用^[108-109]的报导。

3.3 计算机建模

因为数值化计算方法的流行,计算机建模有限元方法也越来越被大家接受作为一个研究人体复杂生物力学行为的工具。人体系统模型,如上肢和下肢包括不同的组织,我们需要获得各个部分组织的弹性特征参数才能输入计算机进行有限元模型计算。Gefen^[110]提出一个人体脚部模型用来分析糖尿病患者足底软组织硬度增加对其应力分布和最大应力的影响。该研究提出的足部模型主要包括骨头、脚底软组织、软骨和韧带,所以需要这些基本组织的弹性参数才能够计算足底软组织应力分布和大小。可以利用活体印压测试来获得这些基本组织的真实弹性参数,然后输入计算机进行分析,能够使分析更加准确。Miller等^[79]使用离体脑组织测得的弹性参数和模型模拟活体脑组织印压测量的结果发现预测分析吻合度较好,说明离体测量参数和模型可用于活体测试,该模型及参数还可以用于脑部手术的计算机模拟。利用虚拟现实技术对手术的准确模拟可以用于手术的教学,手术规划或者自动化的手术过程。

4 结束语

总的说来,印压实验简单易用。如果把应变控制在一定的程度下,对被测量的组织基本没有破坏性,因此在软组织的无创弹性测量方面获得了广泛的应用,通过印压测试获得的组织弹性参数可以进一步被用来进行计算机建模、生理病理状态诊断分析和治疗方法有效性的评估。本文主要回顾了传统的印压测试系统和分析方法,这些传统的印压方法主要利用印压头的位移来等效代替组织的形变,一般不能同时测量组织的初始厚度。针对不同的应用环境,已经报导了各种各样的印压系统,而且随着技术的进步,印压系统在便携性、测量可重复性和操作自动化程度方面都得到了很大的提高,同时也诞生了一些新的印压技术,如超声印压和仪器化的纳米印压技术(在下一期将介绍这些新型的印压技术)。在某些组织的弹性测量方面,印压测试也受某些新型测量方法,如吸入(suction or aspiration)^[111-112]或者暂态弹性成像(transient elastography)^[113]的挑战。

但我们认为,印压测试在未来还会在生物组织弹性测量方面发挥其积极的作用,将来的发展方向是在特定的领域或者特定的组织上开发或者确定一种适合自己领域或组织应用特点的印压系统,然后进一步统一和标准化测试步骤,算出标准化的组织材料参数,用以进行客观化的科学研究和临床应用。

致谢:

作者感谢香港研究资助局(PolyU5354/08E)和香港理工大学(J-BB69)基金对本研究的资助。


[参考文献]

- [1] Timoshenko S, Goodier JN. Axially symmetrical stress distribution in a solid of revolution. In: Timoshenko S, Goodier JN, editors. Theory of Elasticity[M]. New York: McGraw-Hill, 1951, 343-398.
- [2] Oliver WC, Pharr GM. An improved technique for determining hardness and elastic modulus using load and displacement sensing indentation experiments [J]. J Mater Res, 1992, 7(6): 1564-1583.
- [3] VanLandingham MR. Review of instrumented indentation [J]. J Res Natl Inst Stand Technol, 2003, 108(4): 249-265.
- [4] Fischer-Cripps AC. Review of analysis and interpretation of nanoindentation test data [J]. Surf Coat Technol, 2006, 200(14-15): 4153-4165.
- [5] 马德军. 材料力学性能仪器化压入测试原理[M]. 北京: 国防工业出版社, 2010.
- [6] Schade H. Untersuchungen zur organfunktion des bindegewebes [J]. Zeitschrift für die experimentelle Pathologie und Therapie, 1912, 11(3): 369-399.
- [7] Kirk E, Kvorning SA. Quantitative measurements of the elastic properties of the skin and subcutaneous tissue in young and old individuals [J]. J Gerontol, 1949, 4(4): 273-284.
- [8] Chieffi M. An Investigation of the effects of parenteral and topical administration of steroids on the elastic properties of senile skin [J]. J Gerontol, 1950, 5(1): 17-22.
- [9] Kirk JE, Chieffi M. Variation with age in elasticity of skin and subcutaneous tissue in human individuals [J]. J Gerontol, 1962, 17: 373-380.
- [10] Lewis HE, Mayer J, Pandiscio AA. Recording skinfold calipers for the determination of subcutaneous edema [J]. J Lab Clin Med, 1965, 66(1): 154-160.
- [11] Kydd WL, Daly CH, Nansen D. Variation in the response to mechanical stress of human soft tissues as related to age [J]. J Prosthet Dent, 1974, 32(5): 493-500.
- [12] Ziegert JC, Lewis JL. In-vivo mechanical properties of soft tissues covering bony prominences [J]. J Biomech Eng-Trans

- ASME,1978,100(4):194-201.
- [13] Bader DL, Bowker P. Mechanical characteristics of skin and underlying tissues in vivo [J]. *Biomaterials*, 1983,4(4):305-308.
- [14] Fischer AA. Tissue compliance meter for objective, quantitative documentation of soft-tissue consistency and pathology [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1987,68(2):122-125.
- [15] Fischer AA. Clinical use of tissue compliance meter for documentation of soft tissue pathology [J]. *Clin J Pain*, 1987,3(1):23-30.
- [16] Robbins SE, Gouw GJ, Hanna AM. Running-related injury prevention through innate impact-moderating behavior [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1989,21(2):130-139.
- [17] Mak AFT, Liu GHW, Lee SY. Biomechanical assessment of below-knee residual limb tissue[J]. *J Rehabil Res Dev*, 1994,31(3):188-198.
- [18] Ferguson-Pell M, Hagsiawa S, Masiello RD. A skin indentation system using a pneumatic bellows [J]. *J Rehabil Res Dev*, 1994,31(1):15-19.
- [19] Lyyra T, Jurvelin J, Pitkanen P, et al. Indentation instrument for the measurement of cartilage stiffness under arthroscopic control [J]. *Med Eng Phys*, 1995,17(5):395-399.
- [20] Vannah WM, Childress DS. Indentor tests and finite element modeling of bulk muscular tissue in vivo [J]. *J Rehabil Res Dev*, 1996,33(3):239-252.
- [21] Zheng YP, Mak AFT. An ultrasound indentation system for biomechanical properties assessment of soft tissues in-vivo [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1996,43(9):912-918.
- [22] Pathak AP, Silver-Thorn MB, Thierfelder CA, et al. A rate-controlled indentor for in vivo analysis of residual limb tissues [J]. *IEEE Trans Rehabil Eng*, 1998,6(1):12-20.
- [23] Silver-Thorn MB. In vivo indentation of lower extremity limb soft tissues [J]. *IEEE Trans Rehabil Eng*, 1999,7(3):268-277.
- [24] Vannah WM, Drvaric DM, Hastings JA, et al. A method of residual limb stiffness distribution measurement [J]. *J Rehabil Res Dev*, 1999,36(1):1-7.
- [25] Rome K, Webb P. Development of a clinical instrument to measure heel pad indentation [J]. *Clin Biomech*, 2000,15(4): 298-300.
- [26] Rome K, Webb P, Unsworth A, et al. Heel pad stiffness in runners with plantar heel pain [J]. *Clin Biomech*, 2001,16(10): 901-905.
- [27] Klaesner JW, Commean PK, Hastings MK, et al. Accuracy and reliability testing of a portable soft tissue indentor [J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2001,9(2):232-240.
- [28] Klaesner JW, Hastings MK, Zou DQ, et al. Plantar tissue stiffness in patients with diabetes mellitus and peripheral neuropathy [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2002,83(12): 1796-1801.
- [29] Lu MH, Yu WN, Huang QH, et al. A hand-held indentation system for the assessment of mechanical properties of soft tissues in vivo [J]. *IEEE Trans Instrum Meas*, 2009,58(9):3079-3085.
- [30] Waters NE. Indentation of thin rubber sheets by cylindrical indentors [J]. *Br J Appl Phys*, 1965,16(9):1387.
- [31] Hayes WC, Herrmann G, Mockros LF, et al. A mathematical analysis for indentation tests of articular cartilage [J]. *J Biomech*, 1972,5(5):541-551.
- [32] Horikawa M, Ebihara S, Sakai F, et al. Non-invasive measurement method for hardness in muscular tissues [J]. *Med Biol Eng Comput*, 1993,31(6):623-627.
- [33] Tonuk E, Silver-Thorn MB. Nonlinear viscoelastic material property estimation of lower extremity residual limb tissues [J]. *J Biomech Eng-Trans ASME*, 2004,126(2):289-300.
- [34] Peck SM, Glick AW. A new method for measuring the hardness of keratin [J]. *J Soc Cosmet Chem*, 1956,7:530-540.
- [35] Hillerton JE, Reynolds SE, Vincent JFV. On the indentation hardness of insect cuticle [J]. *J Exp Biol*, 1982,96(FEB):45.
- [36] Katz SM, Frank DH, Leopold GR, et al. Objective measurement of hypertrophic burn scar: a preliminary study of tonometry and ultrasonography [J]. *Ann Plast Surg*, 1985,14(2):121-127.
- [37] Falanga V, Bucalo B. Use of a durometer to assess skin hardness [J]. *J Am Acad Dermatol*, 1993,29(1):47-51.
- [38] Chen H-C, O'Brien BM, Pribaz JJ, et al. The use of tonometry in the assessment of upper extremity lymphoedema [J]. *Br J Plast Surg*, 1988,41(4):399-402.
- [39] Mirnajafi A, Moseley A, Piller N. A new technique for measuring skin changes of patients with chronic postmastectomy lymphedema [J]. *Lymphat Res Biol*, 2004,2(2):82-85.
- [40] Corica GF, Wigger NC, Edgar DW, et al. Objective measurement of scarring by multiple assessors: is the tissue tonometer a reliable option? [J]. *J Burn Care Res*, 2006,27(4): 520-523.
- [41] Lye I, Edgar DW, Wood FM, et al. Tissue tonometry is a simple, objective measure for pliability of burn scar: is it reliable? [J]. *J Burn Care Res*, 2006,27(1):82-85.
- [42] Dugar M, Woolford R, Ahern MJ, et al. Use of electronic tonometer to assess skin hardness in systemic sclerosis: a pilot cross-sectional study [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2009,27(3): S70-S70.
- [43] Verhaegen P, van der Wal MBA, Middelkoop E, et al.

- Objective scar assessment tools: a clinimetric appraisal [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2011,127(4):1561–1570.
- [44] Johnson KL. Chapter 4: Normal contact of elastic solid – Hertz theory. In: Johnson KL, editor. *Contact Mechanics*[M]. Cambridge: Cambridge University Press, 1985, 84–106.
- [45] Toyras J, Lyyra–Laitinen T, Niinimäki M, et al. Estimation of the Young's modulus of articular cartilage using an arthroscopic indentation instrument and ultrasonic measurement of tissue thickness [J]. *J Biomech*, 2001,34(2):251–256.
- [46] Mow VC, Gibbs MC, Lai WM, et al. Biphasic indentation of articular cartilage. II. A numerical algorithm and an experimental study [J]. *J Biomech*, 1989,22:853 – 861.
- [47] Jurvelin JS, Rasanen T, Kolmonen P, et al. Comparison of optical, needle probe and ultrasonic techniques for the measurement of articular–cartilage thickness [J]. *J Biomech*, 1995,28(2):231–235.
- [48] Kempson GE, Freeman MAR, Swanson SAV. The determination of a creep modulus for articular cartilage from indentation tests on the human femoral head [J]. *J Biomech*, 1971,4(4):239–250.
- [49] Gefen A, Megido–Ravid M, Azariah M, et al. Integration of plantar soft tissue stiffness measurements in routine MRI of the diabetic foot [J]. *Clin Biomech*, 2001,16(10):921–925.
- [50] Gefen A, Megido–Ravid M, Itzhak Y. In vivo biomechanical behavior of the human heel pad during the stance phase of gait [J]. *J Biomech*, 2001,34(12):1661–1665.
- [51] Jurvelin JS, Buschmann MD, Hunziker EB. Optical and mechanical determination of Poisson's ratio of adult bovine humeral articular cartilage [J]. *J Biomech*, 1997,30(3):235–241.
- [52] Korhonen RK, Laasanen MS, Toyras J, et al. Comparison of the equilibrium response of articular cartilage in unconfined compression, confined compression and indentation [J]. *J Biomech*, 2002,35(7):903–909.
- [53] Jin H, Lewis JL. Determination of Poisson's ratio of articular cartilage by indentation using different–sized indenters [J]. *J Biomech Eng–Trans ASME*, 2004,126(2):138–145.
- [54] Choi APC, Zheng YP. Estimation of Young's modulus and Poisson's ratio of soft tissue from indentation using two different–sized indentors: finite element analysis of the finite deformation effect [J]. *Med Biol Eng Comput*, 2005,43(2):258–264.
- [55] Zheng YP, Choi APC, Ling HY, et al. Simultaneous estimation of Poisson's ratio and Young's modulus using a single indentation: a finite element study [J]. *Meas Sci Technol*, 2009,20(4):45.
- [56] Vannah WM, Childress DS. Modelling the mechanics of narrowly contained soft tissues: the effects of specification of Poisson's ratio [J]. *J Rehabil Res Dev*, 1993,30(2):205–209.
- [57] Zheng YP. Development of an ultrasound indentation system for biomechanical properties assessment of limb tissues in vivo [D]. Hong Kong: Hong Kong Polytechnic University, 1997.
- [58] Zhang M, Zheng YP, Mak AFT. Estimating the effective Young's modulus of soft tissues from indentation tests – nonlinear finite element analysis of effects of friction and large deformation [J]. *Med Eng Phys*, 1997,19(6):512–517.
- [59] Jachowicz J, McMullen R, Prettypaul D. Indentometric analysis of in vivo skin and comparison with artificial skin models [J]. *Skin Res Technol*, 2007,13(3):299–309.
- [60] McKee CT, Last JA, Russell P, et al. Indentation versus tensile measurements of Young's modulus for soft biological tissues [J]. *Tissue Eng Part B–Rev*, 2011,17(3):155–164.
- [61] Julkunen P, Harjula T, Marjanen J, et al. Comparison of single–phase isotropic elastic and fibril–reinforced poroelastic models for indentation of rabbit articular cartilage [J]. *J Biomech*, 2009,42(5):652–656.
- [62] Kuei SC, Lai WM, Mow VC. A biphasic rheological model of articular cartilage. In: Eberhardt RC, Burstein AH, editors. *Advances in Bioengineering*[M]. New York: Americal Society of Mechanical Engineers, 1978,17.
- [63] Mow VC, Kuei SC, Lai WM, et al. Biphasic creep and stress–relaxation of articular cartilage in compression – theory and experiments [J]. *J Biomech Eng–Trans ASME*, 1980,102(1):73–84.
- [64] Mak AF, Lai WM, Mow VC. Biphasic indentation of articular cartilage. I. Theoretical analysis [J]. *J Biomech*, 1987,20:703–714.
- [65] Athanasiou KA, Rosenwasser MP, Buckwalter JA, et al. Interspecies comparisons of in situ intrinsic mechanical properties of distal femoral cartilage [J]. *J Orthop Res*, 1991,9(3):330–340.
- [66] Athanasiou KA, Agarwal A, Muffoletto A, et al. Biomechanical properties of hip cartilage in experimental animal models [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1995;(316):254–266.
- [67] Athanasiou KA, Agarwal A, Dzida FJ. Comparative study of the intrinsic mechanical properties of the human acetabular and femoral head cartilage [J]. *J Orthop Res*, 1994,12(3):340–349.
- [68] Roemhildt ML, Coughlin KM, Peura GD, et al. Material properties of articular cartilage in the rabbit tibial plateau [J]. *J Biomech*, 2006,39(12):2331–2337.
- [69] Miller K. Modelling soft tissue using biphasic theory — a word

- of caution [J]. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 1998,1(3):261–263.
- [70] Boyer G, Laquieze L, Le Bot A, et al. Dynamic indentation on human skin in vivo: ageing effects [J]. *Skin Res Technol*, 2009,15(1):55–67.
- [71] Kerdok AE, Ottensmeyer MP, Howe RD. Effects of perfusion on the viscoelastic characteristics of liver [J]. *J Biomech*, 2006,39(12):2221–2231.
- [72] Zheng YP, Mak AFT. Extraction of quasi-linear viscoelastic parameters for lower limb soft tissues from manual indentation experiment [J]. *J Biomech Eng-Trans ASME*, 1999,121(3):330–339.
- [73] Huang YP, Zheng YP, Leung SF. Quasi-linear viscoelastic properties of fibrotic neck tissues obtained from ultrasound indentation tests in vivo [J]. *Clin Biomech*, 2005,20(2):145–154.
- [74] Mattice JM, Lau AG, Oyen ML, et al. Spherical indentation load-relaxation of soft biological tissues [J]. *J Mater Res*, 2006,21(8):2003–2010.
- [75] Lau A, Oyen ML, Kent RW, et al. Indentation stiffness of aging human costal cartilage [J]. *Acta Biomater*, 2008,4(1):97–103.
- [76] Lim YJ, Deo D, Singh TP, et al. In situ measurement and modeling of biomechanical response of human cadaveric soft tissues for physics-based surgical simulation [J]. *Surg Endosc*, 2009,23(6):1298–1307.
- [77] Flynn C, Taberner A, Nielsen P. Modeling the mechanical response of in vivo human skin under a rich set of deformations [J]. *Ann Biomed Eng*, 2011,39(7):1935–1946.
- [78] Miller K. Constitutive model of brain tissue suitable for finite element analysis of surgical procedures [J]. *J Biomech*, 1999,32(5):531–537.
- [79] Miller K, Chinzei K, Orssengo G, et al. Mechanical properties of brain tissue in-vivo: experiment and computer simulation [J]. *J Biomech*, 2000,33(11):1369–1376.
- [80] Suh JK, Spilker RL. Indentation analysis of biphasic articular cartilage – nonlinear phenomena under finite deformation [J]. *J Biomech Eng-Trans ASME*, 1994,116(1):1–9.
- [81] DiSilvestro MR, Suh JKF. A cross-validation of the biphasic poroviscoelastic model of articular cartilage in unconfined compression, indentation, and confined compression [J]. *J Biomech*, 2001,34(4):519–525.
- [82] Julkunen P, Korhonen RK, Herzog W, et al. Uncertainties in indentation testing of articular cartilage: a fibril-reinforced poroviscoelastic study [J]. *Med Eng Phys*, 2008,30(4):506–515.
- [83] Humphrey JD. Continuum biomechanics of soft biological tissues [J]. *Proc R Soc A-Math Phys Eng Sci*, 2003,459(2029):3–46.
- [84] Taylor ZA, Miller K. Constitutive modeling of cartilaginous tissues: A review [J]. *J Appl Biomech*, 2006,22(3):212–229.
- [85] Famaey N, Sloten JV. Soft tissue modelling for applications in virtual surgery and surgical robotics [J]. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 2008,11(4):351–366.
- [86] Lin DC, Shreiber DI, Dimitriadis EK, et al. Spherical indentation of soft matter beyond the Hertzian regime: numerical and experimental validation of hyperelastic models [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2009,8(5):345–358.
- [87] Unnikrishnan GU, Unnikrishnan VU, Reddy JN, et al. Review on the constitutive models of tumor tissue for computational analysis [J]. *Appl Mech Rev*, 2010,63(4):211.
- [88] Bates DO, Levick JR, Mortimer PS. Quantification of rate and depth of pitting in human edema using an electronic tonometer [J]. *Lymphology*, 1994,27(4):159–172.
- [89] Kuroiwa T, Yamada I, Katsumata N, et al. Ex vivo measurement of brain tissue viscoelasticity in postischemic brain edema. In: Hoff JT, Keep RF, Xi G, Hua Y, editors. *Brain Edema XIII[M]*. Vienna: Springer-Verlag Wien, 2006, 254–257.
- [90] Athanasiou KA, Zhu CF, Wang X, et al. Effects of aging and dietary restriction on the structural integrity of rat articular cartilage [J]. *Ann Biomed Eng*, 2000,28(2):143–149.
- [91] Wang L, Kalu DN, Banu J, et al. Effects of ageing on the biomechanical properties of rat articular cartilage [J]. *Proc Inst Mech Eng Part H-J Eng Med*, 2006,220(H4):573–578.
- [92] Kissin EY, Schiller AM, Gelbard RB, et al. Durometry for the assessment of skin disease in systemic sclerosis [J]. *Arthritis Rheum*, 2006,55(4):603–609.
- [93] Romanelli M, Falanga V. Use of a durometer to measure the degree of skin induration in lipodermatosclerosis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 1995,32(2):188–191.
- [94] Samani A, Zubovits J, Plewes D. Elastic moduli of normal and pathological human breast tissues: an inversion-technique-based investigation of 169 samples [J]. *Phys Med Biol*, 2007,52(6):1565–1576.
- [95] Dashefsky JH. Arthroscopic measurement of chondromalacia of patella cartilage using a microminiature pressure transducer [J]. *Arthroscopy*, 1987,3(2):80–85.
- [96] Niederauer GG, Niederauer GM, Cullen LC, et al. Correlation of cartilage stiffness to thickness and level of degeneration using a handheld indentation probe [J]. *Ann Biomed Eng*, 2004,32(3):352–359.

- [97] Goldsmith AAJ, Hayes A, Clift SE. Application of finite elements to the stress analysis of articular cartilage [J]. *Med Eng Phys*, 1996,18(2):89-98.
- [98] Hasler EM, Herzog W, Wu JZ, et al. Articular cartilage biomechanics: theoretical models, material properties, and biosynthetic response [J]. *Crit Rev Biomed Eng*, 1999,27(6): 415-488.
- [99] Knecht S, Vanwanseele B, Stussi E. A review on the mechanical quality of articular cartilage—implications for the diagnosis of osteoarthritis [J]. *Clin Biomech*, 2006,21(10):999-1012.
- [100] Masouros SD, Parker KH, Hill AM, et al. Testing and modelling of soft connective tissues of joints: a review [J]. *J Strain Anal Eng Des*, 2009,44(5):305-318.
- [101] Carter FJ, Frank TG, Davies PJ, et al. Measurements and modelling of the compliance of human and porcine organs [J]. *Med Image Anal*, 2001,5(4):231-236.
- [102] Mayrovitz HN. Assessing lymphedema by tissue indentation force and local tissue water [J]. *Lymphology*, 2009,42(2):88-98.
- [103] Harris R, Piller N. Three case studies indicating the effectiveness of manual lymph drainage on patients with primary and secondary lymphedema using objective measuring tools [J]. *J Bodywork Mov Ther*, 2003,7(4):213-221.
- [104] Karrer S, Abels C, Landthaler M, et al. Topical photodynamic therapy for localized scleroderma [J]. *Acta Derm-Venereol*, 2000,80(1):26-27.
- [105] Akai M, Usuba M, Maeshima T, et al. Laser's effect on bone and cartilage change induced by joint immobilization: an experiment with animal model [J]. *Lasers Surg Med*, 1997,21(5):480-484.
- [106] Javadieh F, Bayat M, Torkaman G. Evaluation of low-level laser therapy with a He-Ne laser on the healing of an osteochondral defect using a biomechanical test [J]. *Photomed Laser Surg*, 2010,28(3):423-428.
- [107] Kamali F, Bayat M, Torkaman G, et al. The therapeutic effect of low-level laser on repair of osteochondral defects in rabbit knee [J]. *J Photochem Photobiol B-Biol*, 2007,88(1):11-15.
- [108] Chiang HS, Kuo TF, Tsai CC, et al. Repair of porcine articular cartilage defect with autologous chondrocyte transplantation [J]. *J Orthop Res*, 2005,23(3):584-593.
- [109] Vasara AI, Nieminen MT, Jurvelin JS, et al. Indentation stiffness of repair tissue after autologous chondrocyte transplantation [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2005,433:233-242.
- [110] Gefen A. Plantar soft tissue loading under the medial metatarsals in the standing diabetic foot [J]. *Med Eng Phys*, 2003,25(6):491-499.
- [111] Diridollou S, Patat F, Gens F, et al. In vivo model of the mechanical properties of the human skin under suction [J]. *Skin Res Technol*, 2000,6(4):214-221.
- [112] Nava A, Mazza E, Furrer M, et al. In vivo mechanical characterization of human liver [J]. *Med Image Anal*, 2008, 12(2):203-216.
- [113] Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2003,29(12):1705-1713. 

上接第48页

- [2] 薛万国. 新阶段HIS的功能定位与基本特征 [J]. *医疗卫生装备*, 2010,31(2):8.
- [3] 陈昆, 郭文明. 数字化医院建设存在的问题与解决方法 [J]. *医疗设备信息*, 2005,20(3):22.
- [4] 张效祥. 计算机科学技术百科全书 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2005.
- [5] 崔桂武, 等. *PowerBuilder 9.0 基础应用与系统开发* [M]. 北京: 电子工业出版社, 2004.
- [6] 郑阿奇, 殷红先, 张为民. *PowerBuilder 实用教程* [M]. 北京: 电子工业出版社, 2009.
- [7] Kevin Loney, Bob Bryla. *Oracle Database 10g DBA 手册* [M]. 朱洁梅, 王海涛, 译. 北京: 清华大学出版社, 2006.
- [8] 刘志敏. *Oracle 数据库应用管理解决方案* [M]. 北京: 电子工业出版社, 2002.
- [9] 任树华. *Oracle 10g 应用指导与案例精讲* [M]. 北京: 机械工业出版社, 2007.
- [10] 常颖, 孟毅, 邵云琦. “军字一号” 数据仓库构建 [J]. *中国医疗设备*, 2009,24(11):44. 