

专论——生物组织弹性测量

编者按：软硬度是人体组织的一个基本特性，它的变化往往伴随着组织的某种病变，比如肿瘤、组织纤维化、水肿、萎缩或退化等。所以测量组织的硬度可以用于某些组织病变的诊断及观测治疗的效果。然而由于人体组织的多样性及其力学特性和边界条件的复杂性，到目前为止仍然没有一种测量方法可以作为一种标准的工具。已开发和应用的测量方法有压缩和拉伸测试、印压和吸入测试、剪切波传播速度法、共振频偏法等。某些方法已在特定组织的评估上得到广泛应用。在这一期的文章里，我们先给读者一个有关软组织弹性测量方法和应用的总体介绍。在随后的几期，我们会就某些方法作详细的介绍。希望通过这些介绍，组织弹性测量的临床价值可以被更广泛地接受，同时各种方式的优点及局限性可以得到更全面的认识。也希望更多的国内研发小组可以加入这一快速发展的领域，在不久的将来开发出有原创性的组织硬度测量方法和仪器。



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，他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，150余篇国际会议论文，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间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。

生物组织弹性测量： 技术、仪器和应用

Soft Tissue Elasticity Measurement: Techniques, Instrument and Applications

郑永平，黄燕平

香港理工大学 医疗科技及资讯学系，
香港

ZHENG Yong-ping,

HUANG Yan-ping

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

[摘要] 在临床上，可以通过用手触诊去感知某些组织的硬块来作出一些初步的诊断，例如乳腺癌的早期诊断。但是这种手触诊技术只能给出定性的结果，该结果依赖于操作者的经验，所以带有很大的主观性，于是能让诊断结果更加客观化的弹性成像和测量技术应运而生。弹性成像和弹性测量技术各有不同特点：弹性成像往往给出成像区域里面的弹性对比度而不必给出组织的本征参数；不同于弹性成像，弹性测量技术能给出组织弹性的本征参数例如杨氏模量等，有利于诊断某些弥漫性的组织疾病，例如肝硬化，并且跟踪组织的弹性随时间的变化情况，而且结果的比较不会受制于所使用的测量仪器。因此，伴随着各种医学成像技术，例如超声、核磁共振成像（MRI）和光学成像的广泛普及，针对活体组织的弹性测量学在最近的二三十年里得到了长足的发展，诞生了很多新的测量技术和仪器，并且部分已经开始用于临床测试。可以预见，随着这些测量技术的发展和进步还将有源源不断的新的测量技术诞生，将会有越来越多的临床领域开始尝试或者大力普及通过弹性测量的方法来补充现有的一些不太完善的诊断方法，或者用来评估治

收稿日期：2011-04-30

作者邮箱：ypzheng@ieeee.org

通讯作者：郑永平，博士，香港理工大学医疗科技及资讯学系。

基金项目：香港研究资助局(PolyU5354/08E)和香港理工大学(J-BB69)支持。

疗方法的有效性。本文尝试给读者介绍一些传统和近来出现的弹性测量的技术和系统,然后简要介绍它们在诊断特定组织病变和评估治疗方法疗效方面的应用,最后我们对此领域的未来研究方向和前景作一些展望。对于其中比较成熟的几种方法,我们会在这一期刊的随后几期作详细的介绍。

[关键词] 弹性; 弹性测量; 弹性成像; 杨氏模量; 粘弹性; 力学测试; 印压; 超声; 剪切波; 传播速度

Abstract: Clinically it is generally known that palpation can be used to detect the existence of hard lesion in soft tissues for a first-step diagnosis, such as the detection of breast cancer. However, palpation can only give qualitative results, which quite depend on the experience of the operator and suffer from diagnosis subjectivity. To address this problem, more quantitative and objective tools, i.e. elasticity imaging and elasticity measurement techniques have been developed. These two techniques have their own characteristics: elasticity imaging normally gives information related to the contrast of elasticity while no intrinsic properties are provided for the detected tissue; in contrast, elasticity measurement gives an absolute value for the intrinsic elastic properties of the tissue, such as Young's modulus, which will be helpful for the diagnosis of diffused diseases such as liver fibrosis and their longitudinal follow-up. Furthermore, the obtained results do not or less depend on the instrument used. Consequently, with the broad applications of various medical imaging modalities, such as ultrasound, magnetic resonance imaging (MRI) and optical imaging techniques, the field of elasticity measurement is developing fast in the last two to three decades, generating a large number of new techniques and instrument, among which some clinical trials are ongoing. It is expected that with the further development of the currently existing techniques and the emergence of new methods, the elasticity measurement will be more widely tested and applied to clinical fields. The elasticity measurement can be used to complement the currently imperfect diagnosis of some diseases or to evaluate the effectiveness of the treatment strategies. In this review, we will firstly introduce the traditional and recently developed tissue elasticity measurement techniques and then their applications for the diagnosis of diseases and evaluation of therapy are overviewed. Finally some future research directions and perspective of this field are presented. For some relatively matured techniques, we will introduce them in more details in coming issues of this journal.

Key words: Elasticity; elasticity measurement; elasticity imaging; elastography; Young's modulus; viscosity; mechanical test; indentation; ultrasound; shear wave; propagation speed

[中图分类号] R445.1 [文献标志码] A

doi: 10.3969/j.issn.1674-1633.2011.05.001

[文章编号] 1674-1633(2011)05-0001-15

1 组织弹性测量背景介绍

触诊是一种临床常见的诊断方法,它的使用可以追溯到几千年前的古埃及^[1]。医生们可以利用触摸来检测病人的疼痛程度或者通过触摸确定某些标志性的部位如骨头来定位某些特定的组织。在这些应用当中,触诊最重要的一个应用就是检测软组织中某些硬块的存在,用来诊断某些疾病的存在,例如乳腺癌触诊^[2-3]。但是因为触诊的结果依赖于操作者的经验,有时即使是很有经验的操作者,也很难区分硬块的良恶性,容易造成误诊,诊断灵敏度低,所以该手段只能作为初步的筛选方法,有进一步改善的空间。

在某些组织上面,正常组织和病灶结构成分的不同很大程度上造成了它们力学特性的差异,具体表现在触诊上

面,就是所谓的“硬度”的不同,这些已经在离体组织弹性测量上得到证实^[4]。为了克服触诊灵敏度低和诊断主观性的缺点,于是产生了更加量化的弹性成像和弹性测量技术,在最近二三十年得到了很大的发展。弹性成像技术对组织的硬度或者应变进行成像,是一种全新的成像方法,在临床上具有广泛的应用前景。有关这方面的进展,已经有不少综述文章,读者可以参阅^[1-5-9],本文就不赘述。对于大部分弹性成像方法,为了降低图像建立的复杂度,只提供非本征参数例如应变(strain)来进行成像,因此产生一些难以避免的缺点,例如很难跟踪疾病随时间的变化情况,不同仪器、不同测试中心获得的数据很难直接进行比较,而弹性测量技术则可以克服这些困难。弹性测量的目的就是给出测试组织的本征弹性参数例如杨氏模量的绝对值,

可以利用本征参数的大小来进行疾病严重程度分类,或者评估某些治疗手段的有效性。另外,弹性测量结果还可以更好地理解 and 解释弹性成像的结果^[10-11],促进弹性成像技术更加广泛地应用于临床。

组织弹性测量的方法很多,其中很多诞生于经典的力学材料测试,例如我们熟知的压缩(compression)、印压(indentation)、拉伸(tension)、抗扭(torsion)和抗弯(bending)测试。这些测试方法,通过一些修改,可以很容易地推广到生物组织上面,用来特征化生物组织随病灶的力学特性变化。除了直接测量应力应变的关系来获取组织的弹性参数的方法以外,组织弹性还可以通过间接的方法获得。例如现在具有广泛应用的一个例子就是利用剪切波的传播速度来获取被测组织的剪切模量,因为理论可以证明剪切波的传播速度跟组织的剪切模量和密度有关^[12],可以利用这个关系来获取被测组织的弹性参数。值得注意的是在生物组织弹性测量上面,因为边界条件的复杂性还有生物组织的特性例如粘性、结构各向异性及材料不均匀性的存在,使得这些测量变得复杂化。一些基本的规律可以总结为:因为生物组织材料的非线性,测量结果跟预应变(pre-strain)的大小有关^[4,13];因为生物组织中流体的存在,测试应力/应变曲线会产生迟滞(hysteresis)并且伴随能量耗散(energy dissipation)的现象^[14];生物组织测试还会出现预适应(preconditioning)、应力不变情况下应变蠕变(creep)和应变不变情况下应力松弛(stress relaxation)^[15]的现象;组织的弹性参数还会随着施加激励的频率的变化而改变^[16]。虽然组织弹性的测量还没有一个统一的标准,但是因为它能给诊断带来新的信息,所以现在也已经被大量用在组织病灶评估诊断方面的研究。鉴于它广泛的应用前景,笔者认为有必要对该技术的现状给读者作一个简要的介绍。读者应注意,鉴于组织弹性测量的广泛性,本文介绍的技术或者应用可能有不全或者不详尽的地方。本文的结构安排如下:首先介绍弹性测量的方法,包括直接和间接的测量方法,我们着重介绍能用于活体(in vivo)组织测量的方法,然后介绍这些测量方法当中各种医学成像方法,例如超声和磁共振成像(MRI)的主要作用以及弹性测量方法现有的一些仪器和系统,接着我们简要介绍弹性测量主要的应用,最后我们对该领域现有的一些问题进行总结,并且对该领域未来的研究方向和发展前景作一点展望。

2 生物组织弹性测量方法和系统

我们在这里列举一些常用的弹性测量方法。所谓弹性测量,广义上包括组织各种粘弹性(viscoelasticity)参数的测量,例如杨氏模量(Young's modulus)、剪切模量(Shear modulus)、泊松比(Poisson's ratio)和渗透率(permeability)

等。如果不特别说明,本文所说的弹性是指俗称硬度的参数,例如杨氏模量(E)或者剪切模量(μ)。假设固体材料为线性弹性且各向同性,那么其小形变下的弹性力学特性可以用两个独立的参数来表征^[5]:杨氏模量E和泊松比 ν 。在这种情况下,杨氏模量E和剪切模量 μ 之间有以下关系^[17]:

$$E = 2\mu(1+\nu) \quad (1)$$

本文将弹性测量方法分为直接和间接测量两大类:直接测量法是指通过弹性参数的定义,例如微观应力/应变比为杨氏模量,或者利用宏观的力/形变曲线,然后通过简单的公式运算获得组织的弹性参数,例如压缩、印压和拉伸测试等;而间接测量法则主要包括通过解决逆问题(inversion problem),或者通过测量跟弹性有关的其它物理量,例如剪切波传播速度和接触共振传感器频率偏移的大小来获得被测组织的弹性参数。下面我们做具体介绍。

2.1 直接测量法

2.1.1 压缩和拉伸测试

单轴压缩(uniaxial compression)测试是测量材料特性的最简单的方法。测试前需要准备一块形状比较规则的样本,通常方形^[11]或者圆柱体^[18-19],将样本的平整的两个面固定在跟样本表面面积相同或者稍大的夹板上,然后固定在测试仪器上进行压缩实验,测试仪器可以获得实验当中力和形变随时间的变化数据。该测试方法的优点就是边界条件简单,可以非常方便地计算组织的杨氏模量。如果同时测量组织的横向变化,就可以测出材料的泊松比^[20]。在进行压缩测试的时候要注意尽量减小压板跟样本之间的摩擦力,例如使用润滑剂,因为摩擦力会影响压缩测试的准确性^[21-22]。此外除了通常所说的非受限压缩(unconfined compression)外,在软骨组织测量里面用得比较多的另外一种压缩方法就是受限压缩(confined compression),用来测量组织的整体模量(aggregate modulus) H_A 。通过简单的换算关系,整体模量跟泊松比可以转化成杨氏模量^[23]。虽然压缩测试方法简单,但是测试需要单独准备形状规则的样本,这些样本必须独立于原有的完整的生物组织,所以该方法不适用于活体组织的测量。尽管这样,作为一种组织弹性测量的标准方法,它能够很容易地测得组织的本征弹性参数,所以适用于用来研究组织的基本材料特性,可以用于计算机的建模。

另外,如果夹板作用力是在样本表面的切线方向,那么就是剪切(shear)测试^[24]。该方法可以直接测得组织的剪切模量(shear modulus),在某些组织例如软骨上面被某些学者采用^[25]。跟压缩测试非常类似的另外一种实验就是拉伸(tension)测试。人体的某些组织实际当中通过拉伸作用完成自己的生物力学功能,例如肌腱韧带等,所以可以通过拉伸测试获得其力学特性。该测试和压缩非常相似,

但是需要将样本固定在两边的拉头上,并且要保证测试当中拉头和组织不能脱落。压缩和拉伸测试方法已经广泛用于测量各种生物组织例如软骨^[18,23,26-29]、足部软组织^[19,30]、前列腺^[31]、肝脏^[32]、肌腱^[33]、皮肤^[34]等的基本弹性特征。

2.1.2 印压测试

印压(indentation)测试类似于压缩测试但是降低了对测试边界条件的要求,其作用更加接近于手指触诊。在压缩测试里面压头需要大过测试样本的表面,但是在印压测试里面压头就可以小于测试样本的表面。正是因为这个改进,所以印压测试很容易被应用在活体组织的检测里面。印压测试对样本准备要求小,可以获得简单的力/形变曲线,但是因为测试边界条件的复杂化,使组织弹性参数的计算也复杂化。如果考虑半径为 a 的压头作用在一个半无限大的各向同性且均匀的组织上,组织初始厚度为 h ,固定在另外一个半无限大且硬度无限大的底面,那么组织的杨氏模量可以通过印压实验利用以下公式求得^[35-36]:

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

其中 P 为印压力, w 为印压形变, κ 是一个跟泊松比 ν 、压头半径/组织初始厚度比 a/h 和印压形变/组织初始厚度比 w/h 有关的修正因子,可以通过查表获得^[35]。公式(2)中 κ 用来修正因压头半径跟组织厚度相比不可忽略或者大形变印压的影响,当组织厚度趋向无限大时,该因子趋向于1。当组织下面的基底有不同的曲率而不是无限大时,印压计算的结果也会受影响,也可用一个修正因子来补偿^[37]。此外还可以通过一些更加复杂的模型来测量组织的粘弹性系数。例如通过准线性粘弹性(Quasi-linear viscoelasticity, QLV)模型,可以求得组织的一系列粘弹性参数例如初始模量,非线性模量因子,还有松弛时间等^[13,38]。如果假设组织为二相(biphasic)包括固态的结构和液态的细胞间液,那么我们还可以通过印压蠕变曲线的回归计算获得组织的三个本征参数:整体模量 H_A ,泊松比 ν 和渗透率 k ,具体计算可以参考相关文献^[39]。除了利用理论模型,印压测试还可以结合有限元(finite element method, FEM)进行分析,最后利用实验测得的力和形变的关系曲线得出组织相对应模型的弹性参数值^[40]。根据公式(2)印压测试只能得到一个力学参数,所以于公式(1)所述的有关组织的两个独立参数的其中一个,比如泊松比 ν ,需要作假设或用另外的方法获得。最近有报道指出可以通过印压测试同时获得杨氏模量和泊松比^[41]。

印压实验已经被大量应用于活体生物组织的测试。它不仅可以用在体表组织上,还可以利用内窥镜仪器、微创手术通道或者开腔手术用在关节组织和内脏器官上。只要印压头和测量设备足够小,印压测试可以应用在大部分软组织的弹性测量上。芬兰一个研究小组将该技术用在关节

内镜里面^[42],使软骨产生固定的形变,然后测量其应力反应来测量关节软骨的硬度^[43]以诊断其力学性能的退化。为了更加灵活地测试和计算,需要测量印压时候组织形变的大小,引入了各种测量工具,例如位移传感器(LVDT)^[44]、MRI^[45]、光学成像技术^[46-47]和超声^[48-50]。如果仪器要小型化,那么必须选择合适的形变测量技术。超声印压技术(ultrasound indentation)就是利用超声探头作为压头,同时用超声探头测量获取形变和组织的初始厚度,并且可以做便携式测量仪器^[48],已经被广泛用于各种软组织的力学特性测量^[51-53]。近来为了解决薄样本组织测量的需要,还提出了水冲印压和气冲印压的新型印压系统,并通过实验证明了这些系统的可行性和一些初步应用^[47,54-60]。另一方面,纳米印压(nanoindentation)技术可以探测到小于微米级的组织形变,可以用来测量小样本及其局部区域弹性特征的变化,在生物材料和生物组织测量方面具有广阔的应用前景^[61]。利用原子力显微镜(atomic force microscopy)的印压实验还可以用来测量细胞的弹性^[62-63]。

2.1.3 吸入测试

吸入(aspiration or suction)测试是利用一定的负气压吸出一部分组织然后进行测量并用来自量化组织弹性特征的测试方法。该方法一般利用管内所加气体负压值和对应吸入组织的表面轮廓数据进行分析,可以假设一些简单的模型,求得所测组织的力学参数。例如在皮肤上,假设吸入的组织是圆的一部分,并且假设皮肤是各向同性均匀的介质薄膜,Diridollou等通过吸入实验可以测得皮肤的杨氏模量和初始张力(tensile stress)^[64]。当然,在吸入实验当中,也可以利用各种成像工具如超声^[65]或者光学相干成像(OCT)方法^[66]测得吸入组织的轮廓,然后在有限元方法里面假设组织的弹性模型,利用逆问题来求得单层或者多层组织的弹性参数^[67-69]。利用吸入测试方法可以以活体方式测量弹性参数的组织包括皮肤^[64,66]、肝脏^[70,71]、子宫颈组织^[72],还有脑部组织^[73]。利用微管吸入法(micropipette aspiration),该方法还可以用于细胞的弹性测量^[74]。

2.1.4 静态和动态测量

因为生物组织的粘性(viscosity),力学测试就跟弹簧的测量不一样,测试的结果取决于所加激励的频率。根据所加激励的频率不同,可以分为静态(准静态,激励频率接近0)或者动态测试(周期性或者暂态激励)。如果把所测试的组织看成是两态的(biphasic),在静态/准静态测试里面,液体可以自由流动,那么最后测出的将是代表组织基质固体架构部分的弹性特征;但是在动态测量的时候,由于组织液体不能快速地自由流动,它的耐压(pressurization)作用就会显现出来,而且频率越大,这个耐压作用占总应力的比例就越大^[75],并且表现出来的组织硬度也会越大^[76-78]。例如通过实验证明,软骨硬度在压缩

应变率 (strain rate) 从 $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 变到 $1 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$ 时, 杨氏模量会从 2MPa 升到 20MPa 左右^[79]。弹性测量当中使用较多的松弛和蠕变测试可以看成一种既包含静态、又包含动态的测试方法, 松弛或蠕变测试起始对于阶跃 (step) 应力/应变的测量结果可以看成是动态测试的结果, 而最终状态的结果可以看成是静态测试的结果。至于实际当中采用什么测试频率, 通常需要估计该组织在正常生理活动例如人体在运动当中所受激励的频率而定, 例如正常人行走当中, 软骨受到的激励频率大概是 1Hz, 那么在此频率下测得的弹性参数值代表软骨在行走当中的力学特性。

2.2 间接测试法

2.2.1 逆问题求解测量法

广义上的逆问题 (inverse problem) 求解就是根据实验观测数据去求解被测物体的某些信息。应用在弹性测量问题上, 就是利用测量所得的力/形变数据, 然后根据测量的边界条件加上生物组织的力学特性模型求得被测组织的弹性特征参数。这里把逆问题和上述直接测量法分开的一个原因就是直接测量法可以利用简单的解析表达式, 或者简单运算求得组织的弹性参数; 而在逆问题里面, 这个过程往往是通过一个计算比较复杂、计算量比较大的优化方法获得。在最优化搜寻里面, 需要设置一个目标函数, 这个目标函数可以是比较理论计算结果跟测量结果的差异程度, 也可以是两次运算前后某些参数的差异, 设置材料弹性参数的初始值, 然后根据对应的优化算法对组织的材料特征参数进行迭代运算, 当目标函数达到最小化的时候, 该组参数值就代表最优化的材料弹性特征^[13,80-81]。使用逆问题求解时一般需要验证方法的正确性 (validity), 因为优化算法结果可能不是唯一的, 也有一个收敛性的问题。在进行逆问题求解的时候, 有限元分析是一个在复杂边界环境下获取组织弹性参数的一个非常有效的工具。Tonuk 和 Silver-Thorn^[82] 使用一个非线性粘弹性模型去模拟下肢软组织的力学特征, 然后结合 MRI 或者 CT 计算出来的骨头表面的软组织厚度建立有限元分析模型, 利用实际测得的形变信息再根据有限元方法计算出应有的印压反应力, 然后跟实际测量印压反应力对比, 定义归一化平方误差作为目标函数进行迭代, 可以求得软组织的粘弹性参数。Samani 和 Plewes^[81] 利用逆问题求解乳腺肿瘤组织的杨氏模量。他们使用的方法是: 给肿瘤组织一个初始杨氏模量, 然后利用有限元模型求得一个力/形变曲线斜率 S_i , 定义一个转换参数 $C_i = E_i/S_i$ (i 为迭代次数), 再根据实验测量出的斜率 S_e 算出下次迭代的杨氏模量 $E_{i+1} = C_i S_e$, 定义目标函数为前后连续两次迭代杨氏模量的绝对差 $|E_{i+1} - E_i|$, 当它小于一个门限 ϵ 时, 迭代停止, 认为搜索到的杨氏模量代表肿瘤组织的杨氏模量, 仿体实验验证了该模型获得的杨氏模量的准确性。Ling 等人利用遗传算法从脚底组织的印压测试

结果中获得组织的弹性^[83]。

2.2.2 剪切波传播速度法

剪切波传播速度 (shear wave propagation velocity) 是近来常用的一种获得组织弹性参数的测量方法^[12,84]。不同于普通超声的纵波, 剪切波是横波, 是一种传播介质粒子振动方向跟传播方向垂直的机械波。根据线性弹性理论, 剪切波的传播速度 v_s 跟材料的剪切模量 μ 存在以下的关系^[17]:

$$v_s = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} \quad (3)$$

其中 ρ 为材料的密度, 在组织中通常认为常数 1000 kg/m^3 。测试当中剪切波由一个放置在组织表面的低频振动器产生, 振动频率通常选择在 20~1000Hz, 振动的方法也有两种: 一种是周期性的振动, 另外一种为暂态的振动。最早开始研究的是周期性的振动, 起始于在 20 世纪 80 年代中后期^[85-86]。可以用超声多普勒的方法测得振动幅度和相位的分布, 然后利用求得的剪切波速度算出组织的剪切模量^[87], 最早应用于肌肉收缩引起的硬度测量^[88]。Muthupillai 等人^[89] 随后提出用 MRI 相位对比 (phase contrast) 法估计周期性剪切波在组织中的振动幅度分布从而估计出传播的波长, 以此求得剪切波的传播速度。该方法被称为核磁共振弹性成像 (Magnetic Resonance Elastography, MRE) 法, 可应用于包括肝脏^[90], 乳腺^[91], 肌肉^[90,92-93], 大脑^[94], 足底^[95] 等组织的弹性测量。关于 MRE 弹性测量在生物组织中应用, 可以参考最近相关的综述^[96-97]。

除了最早周期性剪切波的研究, 暂态剪切波也可以用来测量组织的弹性。Sarvazyan 等人^[12] 首先提出用脉冲声辐射力 (acoustic radiation force) 在组织内部产生暂态振动, 然后可以利用光学或者 MRI 的方法测量振动的传播情况及速度。为了达到弹性测量和成像的目的, Bercoff 等人^[98] 提出了超音剪切成像 (supersonic shear imaging, SSI) 方法, 该方法以超过剪切波传播速度的方式在组织深度方向利用声辐射力产生激励, 然后以高速 (通常每秒几千到几万帧) 的成像方法观察剪切波的传播速度, 最后获得组织的弹性参数并以图象的方式表现出来, 法国在 2005 年成立了公司 Supersonic Imagine 专门将该技术产品化及推广。该方法的应用包括区分良恶性乳腺肿瘤^[99]、监视肿瘤热疗的效果^[100] 或者肝硬化评估^[101] 等方面。另外一方面, 受安全辐射能量的限制, 用声辐射力产生的剪切波幅度不能太大, 同时因为衰减的原因检测范围也受限, 所以应用还不是很成熟。实际当中另外一种产生暂态剪切波的方法还是上面提到的利用外置的机械振荡器, 然后利用一维的 M 模超声对剪切波传播进行跟踪, 就可以算出求得组织的剪切波传播速度然后获得硬度参数, 该种弹性测量方法通常被称为暂态弹性成像 (transient elastography) 法^[84,102-104]。跟连续振动产生的周期性剪切波相比, 暂态剪切波可以解决回波

干扰对测量的影响,并且测量操作简单迅速^[84],在肝纤维化的检查方面获得了广泛的应用^[105-106],法国巴黎一个公司 Echosens 已经推出商用化的机器 Fibroscan 用来评估肝纤维化程度,诊断肝硬化。Fibroscan 使用 A 模超声进行操作,定位基本靠操作者的经验,使用当中存在着定位难、检测区可能存在大血管引起测量不准确等缺点,于是我们提出使用 B 模超声进行引导,让测量的结果更加客观准确^[107]。我们正在对此系统的各种测量因素,例如剪切波的振动频率、幅度大小、测量位置、禁食等进行全面的研究,目标是找到优化的测试标准,然后进行大量病人实验,期望可使该系统在临床方面得到更加广泛的使用,用以对肝功能进行辅助检查。

2.2.3 触觉共振传感器频率偏移法

触觉共振传感器 (tactile resonance sensor) 属于广泛的触觉检测 (tactile sensing) 技术^[108]。触觉检测就是一种模仿人手指功能、利用物理接触法获得被测材料特性例如温度、曲度、硬度的一种测量方法,可以广泛应用于医学外科手术和机器人等领域^[109-110]。Omata 和 Terunuma^[111] 证明利用压电材料作为传感器探头,当其接触不同的探测材料时,共振频率相对于空载情况会发生改变,偏移的大小跟材料的特性如硬度、密度和接触面的大小有关。结合传统的印压实验和触觉共振方法, Jalkanen 等人^[112-113] 证明探头的接触力 F 和频偏 Δf 在小形变情况下存在以下的线性关系:

$$\frac{\partial F}{\partial \Delta f} \propto \frac{E}{\rho} \quad (4)$$

其中 E 为材料的杨氏模量, ρ 为材料的密度。相对于普通印压实验,该方法的优点是可以避免印压测试时需要测量形变的大小而仅需根据压电探头共振频率偏移和印压力的大小来测得组织的弹性模量。在实际应用中,如果需要计算绝对的杨氏模量值,该方法中的因子需要通过校准获得,读者可参考综述^[108]了解该方法在组织弹性测量上的应用。

2.3 弹性测量仪器介绍

相对于其它测量技术,弹性测量的关键是获取测试力和组织形变(直接测量)或者跟踪剪切波的传播(间接测量)。力通常利用力传感器(force sensor)或者测力元件(load cell)直接获取,当然因为测试场所的限制,有时候也可以通过一些间接的方法测得。例如 Lyyra 等人^[42] 使用应变计(strain gauge)来测量内窥印压系统压头对软骨产生的压力和软骨的反应力。Gefen 等人^[45] 利用光弹性材料干涉图案获得测试时脚施加的压力^[45]。在水冲或者气冲印压上,我们使用水压或者气压来校准水柱对组织表面产生的印压力^[47,54]。另外一方面,对于形变的测量,常常需要借助于各种各样的位移检测方法,例如线性差动变换器(LVDT)^[44,114]或者可变电阻器^[115]。在这些方法当中,现代化的医学成像

方法例如超声、X-ray, MRI 还有光学成像获得了广泛的应用。在超声成像里面,可以利用 A 模或者 B 模超声去获取组织的初始厚度和形变。A 模单探头超声利用从组织不同界面反射回来的信号获取厚度和形变信息^[48,116-117],优点是形变计算量少,可使系统设计简单化。B 模超声利用图象的信息获取相关的厚度和形变,信息直观,也被很多学者所采用^[50,118-120]。多普勒超声(D 模)还可以测量组织在传播周期性剪切波当中的形变分布,然后算出剪切波的传播速度用来计算组织的硬度^[87]。在利用超声进行组织测量时,因为声速会受测量条件和组织病理的影响,需要注意声速改变对测量结果的影响^[121-123]。实时 X-ray 也被应用于测量组织在测试当中的厚度和形变^[124-125],但是因为它的放射性特点,在实际研究当中活体方面的应用不是特别多。MRI 因为没有辐射的原因,也被广泛用于组织的弹性测量,例如前面提到的动态剪切波传播速度测量法,就是利用 MRI 的相位对比法求得组织不同位置振动的幅度分布,然后计算出剪切波传播速度^[89]。MRI 除了用来研究动态振动的传播情况以外,也可以设计特殊的激励序列,研究准静态压缩下组织的应变情况^[126-127]。MRI 虽然功能丰富齐全,但是缺点是费用太高,暂时很难作为常规使用方法。光学成像方法例如光强度检测法也可以作为检测组织形变的工具。Duda 等人^[128] 利用从软骨表面测得的可见光反射强度测量软骨在水冲下的形变。最近二十年发展起来的光干涉成像(Optical Coherence Tomography, OCT)方法,相对于普通光学表面成像,提高了探测深度,其分辨率也比较高,也可以作为一种新方法研究组织的形变情况^[46,129]。

下面介绍一些典型的弹性测量系统。传统的压缩、拉伸、印压实验都可以通过标准材料测试仪器例如 Instron (<http://www.instron.com/>) 和 MTS (<http://www.mts.com/>) 公司的材料测试机完成,读者可以参考这些材料测试仪的说明手册了解测试的步骤。我们组提出的软组织硬度超声测量系统(tissue ultrasound palpation system, TUPS, <http://tups.org>) 是一个笔状的、适合携带的弹性测量系统^[48],该系统利用从软组织和骨分界面的强反射信号测量组织的初始厚度和印压形变,然后利用印压方程(2)求得整个软组织层的有效杨氏模量。我们对该系统使用当中的一些可能会影响结果的因子例如探头摆放方向、印压速度等做了系统的评估^[130]。该系统因为其便携性可以用来评估很多软组织的病变或状态改变情况,例如糖尿病人足部组织硬度变化^[51]、放疗后颈部组织的纤维化程度评估^[52-53]、振动训练对肌肉硬度的影响^[131]等。结合 B 模超声,该系统还可用于乳腺软组织的硬度测量^[132]。东芬兰大学的 Jurvelin 组开发了一个适用于关节镜内检查软骨弹性特征的机械印压系统 Artscan^[42],该系统使用两个力感应器,一个用来测量与软骨接触面的压力,另一个用来感受印压头对软骨压缩的反应力。该仪

器利用恒定的表面接触力和固定的印压深度,然后测量印压头所受的印压力来特征化软骨的硬度^[43,133-134]。该系统的改良版结合超声探头,用于同时测量软骨的形态学、声学 and 弹性参数^[117,135-136]。Cutometer (德国科隆 Courage and Khazaka 公司, <http://www.courage-khazaka.de/>) 是利用负压吸入实验,测量皮肤弹性的仪器,在皮肤弹性特征化方面获得了应用^[137-138]。到现在为止已经有一些商用系统利用暂态剪切波的传播速度方法测量组织的弹性。例如在肝脏测量方面,法国 Echosens[®] 公司 (<http://www.echosens.com/>) 出产的 Fibroscan 可以测量肝硬度,定量给出肝硬度值,用以评估不同病理肝病病人肝纤维化的程度,诊断肝硬化。另外,法国的 Supersonic Imagine 公司 (<http://www.supersonicimagine.fr/>) 的 Aixplorer 系列超声机和西门子具有 Virtual Touch 技术的 ACUSON S2000[™] 系列超声机,都是利用声辐射技术然后测量剪切波传播速度,间接求得组织的弹性参数,所不同的是 SSI 可以快速产生纵向激励,利用超高速超声图象进行追踪剪切波传播,可以形成区域弹性参数的图象,而西门子的 Virtual Touch 是在所选感兴趣区域旁边产生剪切波,然后观察其传播时间,给出单个传播速度值,其结果类似于 Fibroscan 给出的单一肝硬度值。日本的 Axiom 公司 (<http://www.axiom-j.co.jp/home.htm>) 研制出了 Venustron 和 Venus Handy 产品,它们利用的是接触共振偏法测量组织的弹性,有兴趣的读者可参考该公司相关的网页了解这些产品的特点和使用方法。

3 组织弹性测量的应用

随着人类对健康更加地重视,疾病的早期诊断成了现代医学的一个很大的课题,而科技的不断快速发展使这种诊断成为可能。弹性测量的应用是广泛的,概括来说,它可以应用在基础研究上,分析组织弹性特征随年龄的变化或者分析它和组织其它生理参数的关系,借以达到了解某些生理现象的本质,例如乳房硬度随月经周期的改变^[91,132]。在另外一个方面,即临床应用上,它可以分成诊断和辅助治疗评估两个方面。诊断就是利用测得的弹性参数,用来帮组疾病检测和分类,为下一步的治疗方案提供一个选择的依据。辅助治疗方面,可以通过测量组织的弹性,为先进的治疗方案提供新的评估手段,有利于全面评估新治疗方案的有效性。需要注意的是这两个方面不是独立的,而是相辅相成的,如果弹性测量可以作为组织疾病诊断的依据,那么反过来,它一定也可以成为治疗手段有效性评估的一个工具。实际当中还有另外一种情况就是组织弹性的变化是治疗的副作用引起的。如果一个治疗方法能够引起治疗部位或其周围软组织弹性特征的改变,那么就可以通过弹性测量来直接评估这个治疗方法副作用的大小,例如

医学上常见的放疗后组织纤维化,就可以利用放疗部位软组织层硬度的测量来进行量化的评估^[53,139-140]。另外一个问题是究竟对哪些组织而言弹性测量技术是可以成为进行诊断的一个工具。从现有的研究来看,这些组织主要可以概括为承担生物力学功能的软组织、某些内脏组织、乳房^[4,10,141-142]、淋巴^[143-144]和大脑^[94,145-146]软组织。可应用弹性测量技术的具有生物力学功能的组织包括皮肤^[34,64,147-150]、肌肉^[88,151-155]、心肌^[156-160]、血管^[161-168]、软骨^[18,28,43,56,114,135,136,169-175]、韧带肌腱^[33,176-178]和肠胃^[179-184],这些应用特别集中在具有某些特定病灶的特定部位,譬如糖尿病人的脚底软组织^[114,30,51,185-190]、截肢病人的上下肢及附近部位软组织^[82,191-194]还有骨关节炎病人膝或者髌关节软骨^[135,195-196]等。可应用弹性测量技术的内脏组织主要包括肝脏^[197-199]、前列腺^[31,200]和肾脏^[201-202]等。在诊断方面,一个主要方面就是利用弹性参数来评估组织的某些慢性但不是致命的病变,例如退化或者纤维化。弹性测量在软骨检测方面应用是非常广泛的,因为在老年人当中常见的骨关节炎上,软骨的质量会产生大幅的退化,其硬度也会显著的降低,现阶段还没有特别好的方法来对软骨的退化进行评估,常用的方法例如 X 光和关节内窥镜检查其敏感度都不是特别高,不能检测软骨早期的退化,传统的病理学检测例如 Mankin 分级法^[203]只适用于离体检测不能用在活体检测上。软骨早期退化引起的成分改变例如蛋白多糖 (proteoglycan) 的流失可以在其硬度上反应出来,软骨硬度跟病理评分分数的相关性也得到证实^[173,204-205],所以弹性测量就有可能成为一个评估软骨早期退化程度的有效工具。可以说,到目前为止,弹性测量最成功的一个应用就是在肝纤维化的评估方面,利用暂态弹性成像技术测量肝硬度的 Fibroscan 在全世界范围内受到越来越多的关注和应用,给肝硬化的临床诊断方面带来一个全新的工具^[206-208]。肝硬度测量可以用来评估纤维化是因为已经证明肝硬度跟其纤维化分级具有显著的正向相关性^[105],特别是用来区分严重肝硬化和轻度纤维化方面,硬度值具有很高的敏感性和特异性。当然需要注意的是对于肝纤维化的诊断,不同等级纤维化的硬度门限值受测试群体病灶来源的不同而不同,而且硬度值是否受某些其它肝病例如脂肪肝、转氨酶水平和血流的影响还需要作进一步研究^[209]。另外一方面,弹性测量还可以用来区分肿瘤的良恶性,可以辅助检测用以减少活检次数、提高癌症的检测率。在这方面可以和弹性成像技术互相补充,因为肿瘤基本都是局部性的例如乳腺肿块,弹性成像可以提高肿块跟周围正常组织的对比度,然后可以结合弹性测量获得的具体的硬度参数,共同用于诊断。对于这个应用,既可以弹性测量又可以弹性成像的技术就具有先天的优势,例如 SSI 成像方式。至于弹性测量在治疗评估方面的作用,我们前面已经说过,可以作为病灶严重程度分级的弹性测

量工具根据可逆原则必然也可以作为治疗方案有效性的评估工具,例如在肝脏纤维化治疗方面,研究证明利用抗病毒治疗方法治疗之后肝硬度明显减小^[210-212]。

4 未来研究方向和展望

弹性测量技术可以用来测量生物组织的弹性特征,这些特征在某些病灶下会产生很大的改变,因此可用于对该病灶的检测,在临床上具有很大的应用前景。到现在为止,大到如肝脏,小到如单个细胞等组织上,都开展了弹性测量技术,当然测量的技术也随着不同的组织自身特点和测试样本大小而变化。总体来说,这其中很大的一部分都还是处在基础研究阶段,在临床方面的应用还是属于起步阶段。就弹性测量技术的临床应用来说,难点在于影响测量结果的因素比较多,究其原因,一是组织本身的材料组成比较复杂,例如存在多态性(液态,固态,离子等)、非线性、非均匀性、各向异性;二是测量条件和仪器的多样性,例如边界条件、测试仪器大小、接触面摩擦力、不同成像工具差异等。所以应用上面临的一个需要解决的问题就是怎样去标准化测试条件,同时使用一个简单有效的组织生物力学模型用来分析测试数据,从测试当中获得能够真实反应材料本征特性的弹性参数值,便于结果的应用。另外一个方面就是开发适合特定应用环境的弹性测量仪器,例如便携性的仪器就可以适用于空间比较狭小的组织测试。同时,仪器的使用要尽量简单化、自动化,测量结果要可靠准确,受操作者的操作经验影响小。我们相信,随着对各种弹性测量技术的深入研究,还有新的测量技术的不断诞生,组织弹性测量会获得越来越多的应用,也许在不久的将来,除了 Fibroscan,我们可以在临床上看到更多的利用简单快速方便的弹性测量技术获得的组织弹性参数用以参与辅助医疗决策和治疗,给 21 世纪的个性化医学、预防医学、预测医学和参与医学(4P 医学)^[213]带来新的希望。

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] Garra BS. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound [J]. *Ultrasound Q*, 2007, Dec, 23(4): 255-268.
- [2] Rimsten A, Stenkvist B, Johanson H, et al. Diagnosis accuracy of palpation and fine-needle biopsy and an evaluation of their combined use in diagnosis of breast lesions—report on a prospective study in 1244 women with symptoms [J]. *Ann Surg*, 1975, 182(1): 1-8.
- [3] 李树云. 触诊在乳腺癌诊断中的作用 [J]. *江西医学院学报*, 1997, 37(1): 30, 33.
- [4] Krouskop TA, Wheeler TM, Kallel F, et al. Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression [J]. *Ultrason Imaging*, 1998, Oct, 20(4): 260-274.
- [5] Ophir J, Alam SK, Garra B, et al. Elastography: ultrasonic estimation and imaging of the elastic properties of tissues [J]. *Proc Inst Mech Eng Part H—J Eng Med*, 1999, 213(H3): 203-233.
- [6] Greenleaf JF, Fatemi M, Insana M. Selected methods for imaging elastic properties of biological tissues [J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2003, 5: 57-78.
- [7] Li YF, Snedeker JG. Elastography: modality-specific approaches, clinical applications, and research horizons [J]. *Skeletal Radiol*, 2011, 40(4): 389-397.
- [8] Parker KJ, Dooley MM, Rubens DJ. Imaging the elastic properties of tissue: the 20 year perspective [J]. *Phys Med Biol*, 2011, 56(1): R1-R29.
- [9] 罗建文, 白净. 超声弹性成像的研究进展 [J]. *中国医疗器械信息*, 2005, 11(5): 23-31.
- [10] Samani A, Bishop J, Luginbuhl C, et al. Measuring the elastic modulus of ex vivo small tissue samples [J]. *Phys Med Biol*, 2003, 48(14): 2183-2198.
- [11] Chen EJ, Novakofski J, Jenkins WK, et al. Young's modulus measurements of soft tissues with application to elasticity imaging [J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 1996, 43(1): 191-194.
- [12] Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, et al. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics [J]. *Ultrasound Med Biol*, 1998, 24(9): 1419-1435.
- [13] 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.
- [14] Hsu CC, Tsai WC, Shau YW, et al. Altered energy dissipation ratio of the plantar soft tissues under the metatarsal heads in patients with type 2 diabetes mellitus: a pilot study [J]. *Clin Biomech*, 2007, 22(1): 67-73.
- [15] 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.
- [16] Li LP, Buschmann MD, Shirazi-Adl A. Strain-rate dependent stiffness of articular cartilage in unconfined compression [J]. *J Biomech Eng—Trans ASME*, 2003, 125(2): 161-168.
- [17] Royer D, Dieulesaint E. Elasticity and piezoelectricity. In: Royer D, Dieulesaint E, editors. *Elastic Waves in Solids I: Free and Guided Propagation* [M]. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag,

- 2000,p.119-170.
- [18] Zheng YP,Ding CX,Bai J,et al.Measurement of the layered compressive properties of trypsin-treated articular cartilage: an ultrasound investigation [J].*Med Biol Eng Comput*,2001,39(5):534-541.
- [19] Miller-Young JE,Duncan NA,Baroud G.Material properties of the human calcaneal fat pad in compression: experiment and theory [J].*J Biomech*,2002,35(12):1523-1531.
- [20] 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.
- [21] Charalambides MN,Goh SM,Wanigasooriya L,et al.Effect of friction on uniaxial compression of bread dough [J].*J Mater Sci*,2005,40(13):3375-3381.
- [22] Wu JZ,Dong RG,Schopper AW.Analysis of effects of friction on the deformation behavior of soft tissues in unconfined compression tests [J].*J Biomech*,2004,37(1):147-155.
- [23] 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.
- [24] Horgan CO,Murphy JG.Simple shearing of soft biological tissues [J].*Proc R Soc A-Math Phys Eng Sci*,2011,467 (2127): 760-777.
- [25] Setton LA,Mow VC,Howell DS.Mechanical behavior of articular cartilage in shear is altered by transection of the anterior ligament [J].*J Orthop Res*,1995,13(4):473-482.
- [26] Zheng YP,Bridal SL,Shi J,et al.High resolution ultrasound elastomicroscopy imaging of soft tissues: system development and feasibility [J].*Phys Med Biol*,2004,49(17):3925-3938.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Kempson GE,Freeman MAR,Swanson SAV.Tensile properties of articular cartilage [J].*Nature*,1968,220(5172):1127-1128.
- [30] Ledoux WR,Blevins JJ.The compressive material properties of the plantar soft tissue [J].*J Biomech*,2007,40(13):2975-2981.
- [31] Zhang M,Nigwekar P,Castaneda B,et al.Quantitative characterization of viscoelastic properties of human prostate correlated with histology [J].*Ultrasound Med Biol*,2008,34(7):1033-1042.
- [32] Yeh WC,Li PC,Jeng YM,et al.Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology [J].*Ultrasound Med Biol*,2002,28(4):467-474.
- [33] Ng COY,Ng GYF,See EKN,et al.Therapeutic ultrasound improves strength of Achilles tendon repair in rats [J].*Ultrasound Med Biol*,2003,29(10):1501-1506.
- [34] Reihnsner R,Melling M,Pfeiler W,et al.Alterations of biochemical and two-dimensional biomechanical properties of human skin in diabetes mellitus as compared to effects of in vitro non-enzymatic glycation [J].*Clin Biomech*,2000,15(5):379-386.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Lu MH,Zheng YP.Indentation test of soft tissues with curved substrates: A finite element study [J].*Med Biol Eng Comput*,2004,42(4):535-540.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Samur E,Sedef M,Basdogan C,et al.A robotic indenter for minimally invasive measurement and characterization of soft tissue response [J].*Med Image Anal*,2007,11(4):361-373.
- [41] 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):045706.
- [42] 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.
- [43] Lyyra T,Kiviranta I,Vaatainen U,et al.In vivo characterization of indentation stiffness of articular cartilage in the normal human knee [J].*J Biomed Mater Res*,1999,48(4):482-487.
- [44] Rome K,Webb P.Development of a clinical instrument to measure heel pad indentation [J].*Clin Biomech*,2000,15(4):298-300.
- [45] 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.

- [46] 王立科,郑永平,黄燕平,等.应用于组织力学性能分析的光学印压系统研究[J].中国医疗设备,2011,26(1):22-24,33.
- [47] Huang YP,Zheng YP,Wang SZ,et al.An optical coherence tomography (OCT)-based air jet indentation system for measuring the mechanical properties of soft tissues [J].Meas Sci Technol,2009,20(1):015805.
- [48] 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.
- [49] 郑永平,黄燕平,何受惠,等.软组织硬度超声测试系统用于类风湿足底软组织评估[J].中国医疗设备,2011,26(1):25-29,46.
- [50] Han LH,Noble JA,Burcher M.A novel ultrasound indentation system for measuring biomechanical properties of in vivo soft tissue [J].Ultrasound Med Biol,2003,29(6):813-823.
- [51] Zheng YP,Choi YKC,Wong K,et al.Biomechanical assessment of plantar foot tissue in diabetic patients using an ultrasound indentation system [J].Ultrasound Med Biol,2000,26(3):451-456.
- [52] Zheng YP,Leung SF,Mak AFT.Assessment of neck tissue fibrosis using an ultrasound palpation system: a feasibility study [J].Med Biol Eng Comput,2000,38(5):497-502.
- [53] Leung SF,Zheng YP,Choi CYK,et al.Quantitative measurement of post-irradiation neck fibrosis based on the young modulus-description of a new method and clinical results [J].Cancer,2002,95(3):656-662.
- [54] Lu MH,Zheng YP,Huang QH.A novel noncontact ultrasound indentation system for measurement of tissue material properties using water jet compression [J].Ultrasound Med Biol,2005,31(6):817-826.
- [55] Lu MH,Zheng YP,Huang QH.A novel method to obtain modulus image of soft tissues using ultrasound water jet indentation:a phantom study [J].IEEE Trans Biomed Eng,2007,54(1):114-121.
- [56] Lu MH,Zheng YP,Huang QH,et al.Noncontact evaluation of articular cartilage degeneration using a novel ultrasound water jet indentation system [J].Ann Biomed Eng,2009,37(1):164-175.
- [57] Lu MH,Zheng YP,Lu HB,et al.Evaluation of bone-tendon junction healing using water jet ultrasound indentation method [J].Ultrasound Med Biol,2009,35(11):1783-1793.
- [58] Chao CYL,Zheng YP,Huang YP,et al.Biomechanical properties of the forefoot plantar soft tissue as measured by an optical coherence tomography-based air-jet indentation system and tissue ultrasound palpation system [J].Clin Biomech,2010,25(6):594-600.
- [59] 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.
- [60] 黄燕平,郑永平.超声水冲印压系统:小型化及软骨退化检测[J].中国医疗设备,2011,26(1):8-12.
- [61] Ebenstein DM,Pruitt LA.Nanoindentation of biological materials [J].Nano Today,2006,1(3):26-33.
- [62] Mahaffy RE,Park S,Gerde E,et al.Quantitative analysis of the viscoelastic properties of thin regions of fibroblasts using atomic force microscopy [J].Biophys J,2004,86(3):1777-1793.
- [63] Cao GX,Chandra N.Evaluation of biological cell properties using dynamic indentation measurement [J].Phys Rev E,2010,81(2):9.
- [64] 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.
- [65] Diridollou S,Berson M,Vabre V,et al.An in vivo method for measuring the mechanical properties of the skin using ultrasound [J].Ultrasound Med Biol,1998,24(2):215-224.
- [66] Hendriks FM,Brokken D,Oomens CWJ,et al.The relative contributions of different skin layers to the mechanical behavior of human skin in vivo using suction experiments [J].Med Eng Phys,2006,28(3):259-266.
- [67] Kauer M,Vuskovic V,Dual J,et al.Inverse finite element characterization of soft tissues [J].Med Image Anal,2002,6(3):275-287.
- [68] Nava A,Mazza E,Kleinermann F,et al.Determination of the mechanical properties of soft human tissues through aspiration experiments.In: Ellis RE,Peters TM,editors.Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention-Miccai 2003,Pt 1.Berlin: Springer-Verlag Berlin,2003.p.222-229.
- [69] Aoki T,Ohashi T,Matsumoto T,et al.The pipette aspiration applied to the local stiffness measurement of soft tissues [J].Ann Biomed Eng,1997,25(3):581-587.
- [70] Mazza E,Nava A,Halmloser D,et al.The mechanical response of human liver and its relation to histology: an in vivo study [J].Med Image Anal,2007,11(6):663-672.
- [71] Nava A,Mazza E,Furrer M,et al.In vivo mechanical characterization of human liver [J].Med Image Anal,2008,12(2):203-216.
- [72] Mazza E,Nava A,Bauer M,et al.Mechanical properties of the human uterine cervix: an in vivo study [J].Med Image Anal,2006,10(2):125-136.
- [73] Schiavone P,Chassat F,Boudou T,et al.In vivo measurement of human brain elasticity using a light aspiration device [J].Med

- Image Anal,2009,13(4):673-678.
- [74] Hochmuth R.M.Micropipette aspiration of living cells [J].J Biomech,2000,33(1):15-22.
- [75] Soltz MA,Ateshian GA.Experimental verification and theoretical prediction of cartilage interstitial fluid pressurization at an impermeable contact interface in confined compression [J]. J Biomech,1998,31(10):927-934.
- [76] Ozcan MU,Ocal S,Basdogan C,et al.Characterization of frequency-dependent material properties of human liver and its pathologies using an impact hammer [J].Med Image Anal,2011, 15(1):45-52.
- [77] Kiss MZ,Varghese T,Hall TJ.Viscoelastic characterization of in vitro canine tissue [J].Phys Med Biol,2004,49(18):4207-4218.
- [78] Oloyede A,Broom ND.A physical model for the time-dependent deformation of articular cartilage [J].Connect Tissue Res,1993,29(4):251-261.
- [79] Oloyede A,Flachsmann R,Broom ND.The dramatic influence of loading velocity on the compressive response of articular cartilage [J].Connect Tissue Res,1992,27(4):211-224.
- [80] Kallel F,Bertrand M.Tissue elasticity reconstruction using linear perturbation method [J].IEEE Trans Med Imaging,1996, 15(3):299-313.
- [81] Samani A,Plewes D.An inverse problem solution for measuring the elastic modulus of intact ex vivo breast tissue tumours [J]. Phys Med Biol,2007,52(5):1247-1260.
- [82] Tonuk E,Silver-Thorn MB.Nonlinear elastic material property estimation of lower extremity residual limb tissues [J].IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng,2003,11(1):43-53.
- [83] Ling HY,Choi PC,Zheng YP,et al.Extraction of mechanical properties of foot plantar tissues using ultrasound indentation associated with genetic algorithm [J].J Mater Sci-Mater Med,2007,18(8):1579-1586.
- [84] 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.
- [85] Lerner RM,Parker KJ.Sonoelasticity images derived from ultrasound signals in mechanically vibrated targets [C].7th European Communities Workshop,Oct,Nijmegen,Netherlands, 1987.
- [86] Lerner RM,Huang SR,Parker KJ.Sonoelasticity images derived from ultrasound signals in mechanically vibrated tissues [J]. Ultrasound Med Biol,1990,16(3):231-239.
- [87] Yamakoshi Y,Sato J,Sato T.Ultrasonic imaging of internal vibration of soft tissue under forced vibration [J].IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control,1990,37(2):45-53.
- [88] Levinson SF,Shinagawa M,Sato T.Sonoelastic determination of human skeletal muscle elasticity [J].J Biomech,1995, 28(10):1145-1154.
- [89] Muthupillai R,Lomas DJ,Rosman PJ,et al.Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves [J].Science,1995,269(5232):1854-1857.
- [90] Kruse SA,Smith JA,Lawrence AJ,et al.Tissue characterization using magnetic resonance elastography: preliminary results [J]. Phys Med Biol,2000,45(6):1579-1590.
- [91] Lorenzen J,Sinkus R,Biesterfeldt M,et al.Menstrual-cycle dependence of breast parenchyma elasticity: Estimation with magnetic resonance elastography of breast tissue during the menstrual cycle [J].Invest Radiol,2003,38(4):236-240.
- [92] Jenkyn TR,Ehman RL,An KN.Noninvasive muscle tension measurement using the novel technique of magnetic resonance elastography (MRE) [J].J Biomech,2003,36(12): 1917-1921.
- [93] Basford JR,Jenkyn TR,An KN,et al.Evaluation of healthy and diseased muscle with magnetic resonance elastography [J].Arch Phys Med Rehabil,2002,83(11):1530-1536.
- [94] Kruse SA,Rose GH,Glaser KJ,et al.Magnetic resonance elastography of the brain [J].Neuroimage,2008,39(1): 231-237.
- [95] Cheung YY,Doyley M,Miller TB,et al.Magnetic resonance elastography of the plantar fat pads-preliminary study in diabetic patients and asymptomatic volunteers [J].J Comput Assist Tomogr,2006,30(2):321-326.
- [96] Di Ieva A,Grizzi F,Rognone E,et al.Magnetic resonance elastography: a general overview of its current and future applications in brain imaging [J].Neurosurg Rev,2010,33(2): 137-145.
- [97] Mariappan YK,Glaser KJ,Ehman RL.Magnetic resonance elastography: a review [J].Clin Anat,2010,23(5):497-511.
- [98] Bercoff J,Tanter M,Fink M.Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping [J].IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control,2004,51(4):396-409.
- [99] Tanter M,Bercoff J,Athanasios A,et al.Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: initial clinical results using supersonic shear imaging [J].Ultrasound Med Biol,2008, 34(9):1373-1386.
- [100] Bercoff J,Pernot M,Tanter M,et al.Monitoring thermally-induced lesions with supersonic shear imaging [J].Ultrason Imaging,2004,26(2):71-84.
- [101] Muller M,Genisson JL,Deffieux T,et al.Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging: preliminary in vivo feasibility study [J].Ultrasound

- Med Biol,2009,35(2):219–229.
- [102] Catheline S,Thomas JL,Wu F,et al.Diffraction field of a low frequency vibrator in soft tissues using transient elastography [J]. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control,1999,46(4):1013–1019.
- [103] Catheline S,Wu F,Fink M.A solution to diffraction biases in sonoelasticity: the acoustic impulse technique [J].J Acoust Soc Am,1999,105(5):2941–2950.
- [104] Sandrin L,Tanter M,Gennisson JL,et al.Shear elasticity probe for soft tissues with 1–D transient elastography [J].IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control,2002,49(4):436–446.
- [105] Castera L,Vergniol J,Foucher J,et al.Prospective comparison of transient elastography,firotest,APRI,and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C[J].Gastroenterology,2005,128(2):343–350.
- [106] Ziol M,Handra–Luca A,Kettaneh A,et al.Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C [J].Hepatology,2005,41(1):48–54.
- [107] Zheng YP,Mak TM,Huang ZM,et al.Liver fibrosis assessment using transient elastography guided with real–time B–mode ultrasound imaging [C].In: Lim CT,Goh JCH,editors,6th World Congress of Biomechanics (WCB 2010) August 1–6,2010 Singapore,Springer Berlin Heidelberg,2010,p.1036–1039.
- [108] Lindahl OA,Constantinou CE,Eklund A,et al.Tactile resonance sensors in medicine [J].J Med Eng Technol,2009,33(4):263–273.
- [109] Lee MH,Nicholls HR.Tactile sensing for mechatronics—a state of the art survey [J].Mechatronics,1999,9(1):1–31.
- [110] Lee MH.Tactile sensing: new directions,new challenges [J].Int J Robot Res,2000,19(7):636–643.
- [111] Omata S,Terunuma Y.New tactile sensor like the human hand and its applications [J].Sens Actuator A–Phys,1992,35(1):9–15.
- [112] Jalkanen V,Andersson BM,Bergh A,et al.Explanatory models for a tactile resonance sensor system—elastic and density–related variations of prostate tissue in vitro [J].Physiol Meas,2008,29(7):729–745.
- [113] Jalkanen V.Hand–held resonance sensor for tissue stiffness measurements—a theoretical and experimental analysis [J].Meas Sci Technol,2010,21(5):8.
- [114] Zheng YP,Niu HJ,Mak FTA,et al.Ultrasonic measurement of depth–dependent transient behaviors of articular cartilage under compression [J].J Biomech,2005,38(9):1830–1837.
- [115] Xiong S,Goonetilleke RS,Witana CP,et al.An indentation apparatus for evaluating discomfort and pain thresholds in conjunction with mechanical properties of foot tissue in vivo [J]. J Rehabil Res Dev,2010,47(7):629–641.
- [116] Suh JKF,Youn I,Fu FH.An in situ calibration of an ultrasound transducer: a potential application for an ultrasonic indentation test of articular cartilage [J].J Biomech,2001,34(10):1347–1353.
- [117] Laasanen MS,Toyra J,Hirvonen J,et al.Novel mechano–acoustic technique and instrument for diagnosis of cartilage degeneration [J].Physiol Meas,2002,23(3):491–503.
- [118] Kawchuk GN,Elliott PD.Validation of displacement measurements obtained from ultrasonic images during indentation testing [J].Ultrasound Med Biol,1998,24(1):105–111.
- [119] Cavanagh PR.Plantar soft tissue thickness during ground contact in walking [J].J Biomech,1999,32(6):623–628.
- [120] Kawchuk GN,Fauvel OR,Dmowski J.Ultrasonic indentation: a procedure for the noninvasive quantification of force–displacement properties of the lumbar spine [J].J Manip Physiol Ther,2001,24(3):149–156.
- [121] Patil SG,Zheng YP,Wu JY,et al.Measurement of depth–dependence and anisotropy of ultrasound speed of bovine articular cartilage in vitro [J].Ultrasound Med Biol,2004,30(7):953–963.
- [122] Ling HY,Zheng YP,Patil SG.Strain dependence of ultrasound speed in bovine articular cartilage under compression in vitro [J].Ultrasound Med Biol,2007,33(10):1599–1608.
- [123] Kiviranta P,Lammentausta E,Toyra J,et al.Differences in acoustic properties of intact and degenerated human patellar cartilage during compression [J].Ultrasound Med Biol,2009,35(8):1367–1375.
- [124] Gefen A,Megido–Ravid M,Itzchak Y.In vivo biomechanical behavior of the human heel pad during the stance phase of gait [J]. J Biomech,2001,34(12):1661–1665.
- [125] Gefen A,Megido–Ravid M,Itzchak Y,et al.Biomechanical analysis of the three–dimensional foot structure during gait: a basic tool for clinical applications [J].J Biomech Eng–Trans ASME,2000,122(6):630–639.
- [126] Fowlkes JB,Emelianov SY,Pipe JG,et al.Magnetic resonance imaging techniques for detection of elasticity vibration [J].Med Phys,1995,22(11):1771–1778.
- [127] Hardy PA,Ridler AC,Chiarot CB,et al.Imaging articular cartilage under compression—cartilage elastography [J].Magn Reson Med,2005,53(5):1065–1073.
- [128] Duda GN,Kleemann RU,Bluecher U,et al.A new device to detect early cartilage degeneration [J].Am J Sports Med,2004,32(3):693–698.
- [129] Yang Y,Bagnaninchi PO,Ahearne M,et al.A novel optical

- coherence tomography-based micro-indentation technique for mechanical characterization of hydrogels [J]. *J R Soc Interface*,2007,4(17):1169-1173.
- [130] Zheng YP, Mak AFT, Lue B. Objective assessment of limb tissue elasticity: development of a manual indentation procedure [J]. *J Rehabil Res Dev*,1999,36(2):71-85.
- [131] Siu PM, Tam BT, Chow DH, et al. Immediate effects of 2 different whole-body vibration frequencies on muscle peak torque and stiffness [J]. *Arch Phys Med Rehabil*,2010,91(10):1608-1615.
- [132] Li JW, Chan ST, Huang YP, et al. Menstrual cycle, site and individual dependences of breast elasticity measured in vivo using ultrasound indentation [C]. The 8th International Conference on the Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elasticity, 14-17, Sep, Vlissingen, Zeeland, the Netherlands, 2009, p.95.
- [133] Brommer H, Laasanen MS, Brama PAJ, et al. Influence of age, site, and degenerative state on the speed of sound in equine articular cartilage [J]. *Am J Vet Res*,2005,66(7):1175-1180.
- [134] Lu Y, Markel MD, Swain C, et al. Development of partial thickness articular cartilage injury in an ovine model [J]. *J Orthop Res*,2006,24(10):1974-1982.
- [135] Saarakkala S, Laasanen MS, Jurvelin JS, et al. Ultrasound indentation of normal and spontaneously degenerated bovine articular cartilage [J]. *Osteoarthritis Cartilage*,2003,11(9):697-705.
- [136] Kiviranta P, Lammentausta E, Toyras J, et al. Indentation diagnostics of cartilage degeneration [J]. *Osteoarthritis Cartilage*,2008,16(7):796-804.
- [137] Smalls LK, Wickett RR, Visscher MO. Effect of dermal thickness, tissue composition, and body site on skin biomechanical properties [J]. *Skin Res Technol*,2006,12(1):43-49.
- [138] Paye M, Mac-Mary S, Elkhyat A, et al. Use of the Reviscometer (R) for measuring cosmetics-induced skin surface effects [J]. *Skin Res Technol*,2007,13(4):343-349.
- [139] Marcenaro M, Sacco S, Pentimalli S, et al. Measures of late effects in conservative treatment of breast cancer with standard or hypofractionated radiotherapy [J]. *Tumori*,2004,90(6):586-591.
- [140] Thanik VD, Chang CC, Zoumalan RA, et al. A novel mouse model of cutaneous radiation injury [J]. *Plast Reconstr Surg*,2011,127(2):560-568.
- [141] Bercoff J, Chaffai S, Tanter M, et al. In vivo breast tumor detection using transient elastography [J]. *Ultrasound Med Biol*,2003,29(10):1387-1396.
- [142] 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.
- [143] Miyaji K, Furuse A, Nakajima J, et al. The stiffness of lymph nodes containing lung carcinoma metastases - a new diagnostic parameter measured by a tactile sensor [J]. *Cancer*,1997,80(10):1920-1925.
- [144] Yuen QWH, Zheng YP, Huang YP, et al. In-vitro strain and modulus measurements in porcine cervical lymph nodes [J]. *Open Biomed Eng J*,2011,5:39-46.
- [145] Green MA, Bilston LE, Sinkov R. In vivo brain viscoelastic properties measured by magnetic resonance elastography [J]. *NMR Biomed*,2008,21(7):755-764.
- [146] Sack I, Beierbach B, Hamhaber U, et al. Non-invasive measurement of brain viscoelasticity using magnetic resonance elastography [J]. *NMR Biomed*,2008,21(3):265-271.
- [147] 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.
- [148] Khatyr F, Imberdis C, Vescovo P, et al. Model of the viscoelastic behaviour of skin in vivo and study of anisotropy [J]. *Skin Res Technol*,2004,10(2):96-103.
- [149] Nightingale K, McAleavey S, Trahey G. Shear-wave generation using acoustic radiation force: In vivo and ex vivo results [J]. *Ultrasound Med Biol*,2003,29(12):1715-1723.
- [150] Pailler-Mattei C, Bec S, Zahouani H. In vivo measurements of the elastic mechanical properties of human skin by indentation tests [J]. *Med Eng Phys*,2008,30(5):599-606.
- [151] Gennisson JL, Catheline S, Chaffai S, et al. Transient elastography in anisotropic medium: application to the measurement of slow and fast shear wave speeds in muscles [J]. *J Acoust Soc Am*,2003,114(1):536-541.
- [152] Gennisson JL, Cornu C, Catheline S, et al. Human muscle hardness assessment during incremental isometric contraction using transient elastography [J]. *J Biomech*,2005,38(7):1543-1550.
- [153] Gennisson JL, Deffieux T, Mace E, et al. Viscoelastic and anisotropic mechanical properties of in vivo muscle tissue assessed by supersonic shear imaging [J]. *Ultrasound Med Biol*,2010,36(5):789-801.
- [154] Magnusson SP, Aagaard P, Rosager S, et al. Load-displacement properties of the human triceps surae aponeurosis in vivo [J]. *J Physiol-London*,2001,531(1):277-288.
- [155] Nordez A, Hug F. Muscle shear elastic modulus measured using supersonic shear imaging is highly related to muscle activity

- level [J]. *J Appl Physiol*, 2010, 108(5): 1389–1394.
- [156] 邓辉胜, 黄晶, 郑永平, 等. 介入超声印压检测活体心肌硬度的实验研究 [J]. *中国超声医学杂志*, 2007, 23(3): 164–166.
- [157] 邓辉胜, 黄晶, 李进嵩, 等. 介入超声印压系统的压力和超声校验研究 [J]. *医疗设备信息*, 2007, 22(7): 2–4.
- [158] 李进嵩, 黄晶, 邓辉胜, 等. 介入超声印压系统检测软组织力学特性实验研究 [J]. *中国医学物理学杂志*, 2008, 25(2): 591–597.
- [159] 李进嵩, 黄晶, 邓辉胜, 等. 犬离体心肌应力-应变关系超声印压方法研究 [J]. *中国医学物理学杂志*, 2008, 25(3): 649–653.
- [160] 李进嵩, 黄晶, 江永红, 等. 离体心肌被动力学属性超声印压检测方法 [J]. *重庆大学学报(自然科学版)*, 2007(4): 144–147.
- [161] Bank AJ, Wang HY, Holte JE, et al. Contribution of collagen, elastin, and smooth muscle to in vivo human brachial artery wall stress and elastic modulus [J]. *Circulation*, 1996, 94(12): 3263–3270.
- [162] Laurent S. Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients [J]. *Hypertension*, 1995, 26(2): 355–362.
- [163] Le Floch S, Cloutier G, Finet G, et al. On the potential of a new IVUS elasticity modulus imaging approach for detecting vulnerable atherosclerotic coronary plaques: in vitro vessel phantom study [J]. *Phys Med Biol*, 2010, 55(19): 5701–5721.
- [164] Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, et al. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases [J]. *Hypertension*, 2005, 46(1): 194–199.
- [165] Vappou J, Luo JW, Konofagou EE. Pulse wave imaging for noninvasive and quantitative measurement of arterial stiffness in vivo [J]. *Am J Hypertens*, 2010, 23(4): 393–398.
- [166] Woodrum DA, Romano AJ, Lerman A, et al. Vascular wall elasticity measurement by magnetic resonance imaging [J]. *Magn Reson Med*, 2006, 56(3): 593–600.
- [167] Yu QL, Zhou JB, Fung YC. Neutral axis location in bending and Young's modulus of different layers of arterial wall [J]. *Am J Physiol*, 1993, 265(1): H52–H60.
- [168] Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(4): 554–566.
- [169] Nieminen HJ, Saarakkala S, Laasanen MS, et al. Ultrasound attenuation in normal and spontaneously degenerated articular cartilage [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2004, 30(4): 493–500.
- [170] 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.
- [171] Wang SZ, Huang YP, Saarakkala S, et al. Quantitative assessment of articular cartilage with morphologic, acoustic and mechanical properties obtained using high frequency ultrasound [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2010, 36(3): 512–527.
- [172] Zheng YP, Mak AFT, Lau KP, et al. An ultrasonic measurement for in vitro depth-dependent equilibrium strains of articular cartilage in compression [J]. *Phys Med Biol*, 2002, 47(17): 3165–3180.
- [173] Bae WC, Temple MM, Amiel D, et al. Indentation testing of human cartilage: sensitivity to articular surface degeneration [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48: 3382–3394.
- [174] Lu XL, Mow VC. Biomechanics of articular cartilage and determination of material properties [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2008, 40(2): 193–199.
- [175] 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.
- [176] Kubo K, Kanehisa H, Ito M, et al. Effects of isometric training on the elasticity of human tendon structures in vivo [J]. *J Appl Physiol*, 2001, 91(1): 26–32.
- [177] Maganaris CN, Paul JP. In vivo human tendon mechanical properties [J]. *J Physiol-London*, 1999, 521(1): 307–313.
- [178] Reeves ND, Maganaris CN, Narici MV. Effect of strength training on human patella tendon mechanical properties of older individuals [J]. *J Physiol-London*, 2003, 548(3): 971–981.
- [179] Avenhaus W, Kemper B, Knoche S, et al. Dynamic holographic endoscopy – ex vivo investigations of malignant tumors in the human stomach [J]. *Lasers Med Sci*, 2005, 19(4): 223–228.
- [180] Avenhaus W, Kemper B, von Bally G, et al. Gastric wall elasticity assessed by dynamic holographic endoscopy: ex vivo investigations in the porcine stomach [J]. *Gastrointest Endosc*, 2001, 54(4): 496–500.
- [181] Egorov VI, Schastlivtsev IV, Prut EV, et al. Mechanical properties of the human gastrointestinal tract [J]. *J Biomech*, 2002, 35(10): 1417–1425.
- [182] Gregersen H, Kassab G. Biomechanics of the gastrointestinal tract [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 1996, 8(4): 277–297.
- [183] Sakai N, Tatsuta M, Yano H, et al. Diagnosis of the extent of gastric cancers by a new endoscopic ultrasonic tactile sensor [J]. *Gastrointest Endosc*, 2000, 51(1): 69–73.
- [184] Yang J, Liao DH, Zhao JB, et al. Shear modulus of elasticity of the esophagus [J]. *Ann Biomed Eng*, 2004, 32(9): 1223–1230.
- [185] Hsu TC, Wang CL, Shau YW, et al. Altered heel-pad mechanical properties in patients with Type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetic Med*, 2000, 17(12): 854–859.
- [186] Hsu TC, Lee YS, Shau YW. Biomechanics of the heel pad for

- type 2 diabetic patients [J].*Clin Biomech*,2002,17(4): 291–296.
- [187] 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.
- [188] Hsu CC,Tsai WC,Hsiao TY,et al.Diabetic effects on microchambers and macrochambers tissue properties in human heel pads [J].*Clin Biomech*,2009,24(8):682–686.
- [189] Pai S,Ledoux WR.The compressive mechanical properties of diabetic and non-diabetic plantar soft tissue [J].*J Biomech*,2010, 43(9):1754–1760.
- [190] Pai S,Ledoux WR.The quasi-linear viscoelastic properties of diabetic and non-diabetic plantar soft tissue [J].*Ann Biomed Eng*,2011,39(5):1517–1527.
- [191] Reynolds DP,Lord M.Interface load analysis for computer-aided-design of below-knee prosthetic sockets [J].*Med Biol Eng Comput*,1992,30(4):419–426.
- [192] Mak AFT,Liu GHW,Lee SY.Biomechanical assessment of below-knee residual limb tissue [J].*J Rehabil Res Dev*,1994, 31(3):188–198.
- [193] Silver-Thorn MB.In vivo indentation of lower extremity limb soft tissues [J].*IEEE Trans Rehabil Eng*,1999,7(3):268–277.
- [194] 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.
- [195] Setton LA,Elliott DM,Mow VC.Altered mechanics of cartilage with osteoarthritis: human osteoarthritis and an experimental model of joint degeneration [J].*Osteoarthritis Cartilage*,1999, 7(1):2–14.
- [196] Kleemann RU,Krocker D,Cedrarò A,et al.Altered cartilage mechanics and histology in knee osteoarthritis: relation to clinical assessment (ICRS Grade) [J].*Osteoarthritis Cartilage*,2005,13(11):958–963.
- [197] Nguyen-Khac E,Capron D.Noninvasive diagnosis of liver fibrosis by ultrasonic transient elastography (Fibroscan) [J].*Eur J Gastroenterol Hepatol*,2006,18(12):1321–1325.
- [198] Friedrich-Rust M,Ong MF,Martens S,et al.Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis [J].*Gastroenterology*,2008,134(4):960–974.
- [199] Pinzani M,Vizzutti F,Arena U,et al.Technology insight: noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography [J].*Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*,2008, 5(2):95–106.
- [200] Ahn BM,Kim J,Ian L,et al.Mechanical property characterization of prostate cancer using a minimally motorized indenter in an ex vivo indentation experiment [J].*Urology*,2010, 76(4):1007–1011.
- [201] Emelianov SY,Lubinski MA,Skovoroda AR,et al. Reconstructive ultrasound elasticity imaging for renal transplant diagnosis:Kidney ex vivo results [J].*Ultrason Imaging*,2000, 22(3):178–194.
- [202] Shah NS,Kruse SA,Lager DJ,et al.Evaluation of renal parenchymal disease in a rat model with magnetic resonance elastography [J].*Magn Reson Med*,2004,52(1):56–64.
- [203] Mankin HJ,Dorfman H,Lippiell L,et al.Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips.2.Correlation of morphology with biochemical and metabolic data [J].*J Bone Joint Surg Am*,1971,53A(3):523–537.
- [204] Laasanen MS,Toyras J,Vasara AI,et al.Mechano-acoustic diagnosis of cartilage degeneration and repair [J].*J Bone Joint Surg Am*,2003,85A Suppl 2:78–84
- [205] Franz T,Hasler EM,Hagg R,et al.In situ compressive stiffness,biochemical composition,and structural integrity of articular cartilage of the human knee joint [J].*Osteoarthritis Cartilage*,2001,9(6):582–592.
- [206] Cohen EB,Afdhal NH.Ultrasound-based hepatic elastography origins,limitations,and applications[J].*J Clin Gastroenterol*,2009, 44(9):637–645.
- [207] de Ledinghen V,Vergniol J.Transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis [J].*Expert Rev Med Devices*,2010, 7(6):811–823.
- [208] Andersen ES,Christensen PB,Weis N.Transient elastography for liver fibrosis diagnosis [J].*Eur J Intern Med*,2009,20(4): 339–342.
- [209] Cobbold JFL,Morin S,Taylor-Robinson SD.Transient elastography for the assessment of chronic liver disease: Ready for the clinic[J].*World J Gastroenterol*,2007,13(36):4791–4797.
- [210] Arima Y,Kawabe N,Hashimoto S,et al.Reduction of liver stiffness by interferon treatment in the patients with chronic hepatitis C [J].*Hepato Res*,2010,40(4):383–392.
- [211] Kim SU,Park JY,Kim DY,et al.Non-invasive assessment of changes in liver fibrosis via liver stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B: impact of antiviral treatment on fibrosis regression [J].*Hepato Int*,2010,4(4):673–680.
- [212] Wang JH,Changchien CS,Hung CH,et al.Liver stiffness decrease after effective antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: longitudinal study using FibroScan [J].*J Gastroenterol Hepatol*,2010,25(5):964–969.
- [213] Hood L,Heath JR,Phelps ME,et al.Systems biology and new technologies enable predictive and preventative medicine [J].*Science*,2004,306(5696):640–643. 