

文章编号: 1004-7220(2021)03-0359-06

个性化钛合金短柄股骨假体的生物力学研究

刘宏伟¹, 张文², 蒋俊锋³, 翁益平¹, 徐南伟¹, 张云坤¹, 王彩梅⁴

(1. 南京医科大学附属常州第二人民医院 骨科, 江苏 常州 213003; 2. 苏州大学 骨科研究所, 江苏 苏州 215006;
3. 河海大学 物联网工程学院, 江苏 常州 213022; 4. 北京爱康宜诚医疗器材有限公司, 北京 102200)

摘要:目的 通过有限元方法评价个性化钛合金短柄股骨假体的生物力学性能。方法 在已验证有效性的股骨有限元模型基础上,模拟股骨颈基底部截骨,通过置入不同短柄股骨柄假体,分别建立4种人工髋关节置换(total hip replacement, THR)手术模型:SMF柄模型(模型A)、BE1柄模型(模型B)、MINI柄(模型C)、个性柄模型(模型D)。对4组THR模型施加同样的载荷和约束,计算分析模型 von Mises 应力分布和变形,比较各组模型的力学稳定性。结果 所有THR模型变形都比生理状态模型要小。模型B、C变形量接近,模型A、D变形量接近。模型C应力峰值高于其他组模型,达到95.55 MPa,整体应力趋势是模型C>模型B>模型D>模型A>生理状态模型。结论 个性化短柄股骨假体应力峰值、应力分布与SMF柄相当,应力分布合理,对股骨近端应力遮挡小,应力下假体整体变形度及剪切应力最小,其有效性和稳定性能满足人体生物力学要求,可为关节外科医生和假体研发人员提供参考。

关键词:股骨假体; 个性柄; 应力遮挡; 有限元分析; 生物力学

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2021.03.010

Biomechanical Study on Personalized Titanium Alloy Short Femoral Prosthesis

LIU Hongwei¹, ZHANG Wen², JIANG Junfeng³, WENG Yiping¹, XU Nanwei¹, ZHANG Yunkun¹, WANG Caimei⁴

(1. Department of Orthopaedics, Changzhou No.2 People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Changzhou 213003, Jiangsu, China; 2. Orthopedic Institute, Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu, China; 3. College of Internet of Things Engineering, Hohai University, Changzhou 213022, Jiangsu, China; 4. Beijing AK Medical Co., Ltd., Beijing 102200, China)

Abstract: Objective To evaluate biomechanical properties of the personalized titanium alloy short femoral prosthesis by finite element analysis. **Methods** Based on the validated femoral finite element model, the base of the femoral neck was simulated, and by inserting different short femoral prostheses, four total hip replacement (THR) models, namely, the SMF stem model (Model A), BE1 stem model (Model B), MINI stem model (Model C) and personalized stem model (Model D) were established, respectively. The same loads and constraints were applied to four groups of models, and the von Mises stress distribution and deformation were calculated and analyzed, so as to compare mechanical stability of each model. **Results** The deformation of all

收稿日期:2020-04-21; 修回日期:2020-06-15

基金项目:国家自然科学基金项目(61772172),常州市卫计委重大项目(ZD201617)

通信作者:张文,高级实验师,E-mail:wenzhang@suda.edu.cn

THR models was smaller than that of the femur model under physiological state. The deformation of Model B was close to that of Model C, and the deformation of Model A was close to that of Model D. The peak stress of Model C was higher than that of the other 3 models, reaching 95.55 MPa. The overall stress trend was Model C > Model B > Model D > Model A > Model under physiological state. **Conclusions** The peak stress, stress distribution of personalized short femoral stem were similar to that of SMF stem, with reasonable stress distribution, small stress shielding of the proximal femur, minimum overall deformation and shear stress of the prosthesis, and its effectiveness and stability could meet the requirements of human biomechanics, which could provide references for joint surgeons and prosthesis researchers.

Key words: femoral prosthesis; personalized stem; stress shielding; finite element analysis; biomechanics

人工髋关节置换(total hip replacement, THR)手术是治疗终末期髋关节病变的最有效方法,能快速解除患者疼痛,重建并恢复髋关节功能,提高生活质量,被称为20世纪以来最成功的矫形骨科手术之一。传统非骨水泥股骨假体的长期疗效已被证实,但仍存在一些共性问题,例如应力遮挡引起的假体无菌性松动甚至翻修,THR微创手术无法满足年轻患者,年长患者的翻修手术创伤及难度大^[1]。

具有去除骨量少、对软组织干扰小、方便微创手术和快速康复的多种类型短柄假体应运而生。近10年来,学者们报道了不少令人鼓舞的短柄假体短、中期疗效^[2]。但随着临床观察和随访研究的不断深入,短柄也暴露出一些设计问题。例如:因个体差异导致股骨髓腔和假体间不匹配,因反复扩髓或假体过度压配导致股骨髓腔骨折,或因压配不够导致术后假体过度下沉。有些类型短柄或超短柄在术后容易出现假体微动、内外翻移位、大腿痛,甚至早期假体松动翻修^[3-5]。

本文在总结以上问题的同时,提出一种采用3D打印制备的新型个性化短柄股骨假体。该假体的设计特点是在冠状面和股骨干骺端髓腔形态特征一致,尤其是假体中上部和股骨矩曲线吻合,并给予适度过盈量而产生压配;柄体下段表面抛光,和股骨干部髓腔接触而无压配。本文通过有限元法模拟该个性化短柄假体在体的受力情况,并与其他3种临床常用短柄假体对比,分析其力学稳定性和应力遮挡效应。

1 资料和方法

1.1 数据采集和建模

在南京医科大学附属常州第二人民医院,选取

1名男性志愿者(身高173 cm,体质量65 kg),应用螺旋CT对髋关节至股骨下段进行薄层连续扫描,电压120 kV,电流150 mA,扫描层厚0.625 mm。在Mimics 19.0软件中通过阈值分割、区域增长和三维重建功能,重建股骨模型(分皮质骨和松质骨)。通过Geomagic 12.0软件建立股骨的面实体模型。

1.2 个性化股骨假体设计

将上述面实体模型导入Pro/E 5.0软件生成三维实体模型,并基于股骨三维模型的股骨髓腔轮廓,设计个性化短柄假体。采用锥形扁柄方案:柄体上段内侧曲线和股骨矩内侧弧线吻合,柄体外侧肩部和大粗隆内侧骨接触,遵照股骨生理力线设计假体中轴,假体横截面为外宽内窄的微凸楔形,假体前倾15°,外展角135°。个性化假体采用高强度高能电子束熔融3D打印钛合金(Ti6Al4V)实体结构。假体近端2/3表面采用3D打印钛合金微孔结构层,厚度2 mm,柄体远端1/3表面抛光。

1.3 4种THR模型建立

将股骨模型导入HyperMesh 12.0软件中,皮质骨和松质骨分别建立为1个元件。为便于后续加载分析,对模型远端进行切割,保留上2/3股骨,对每个部分经过必要的编辑处理后,划分体网格,选用四面体Solid 187单元网格,从而完成股骨生理状态模型的建立。该模型在之前的研究中已验证有效^[6]。

按THR手术要求对股骨颈切割。建立4种THR模型:模型A为SMF柄(SmithNephew公司,美国),模型B为BE1柄(北京市春立正达医疗器械股份有限公司)、模型C为MINI柄(天津市嘉思特医疗技术有限公司),模型D为个性柄。分别将上述4种模型插入股骨模型,从而完成4组假体柄和股

骨髓腔的装配。每组模型匹配直径 36 mm 第 4 代 DELTA 陶瓷股骨头(见图 1)。皮质骨、松质骨弹性模量分别为 16 800、840 MPa,泊松比均为 0.3^[7]。股骨柄为钛合金材料,弹性模量为 110 GPa,泊松比为 0.3。置换的股骨头为陶瓷材料^[8],弹性模量为

358 GPa,泊松比为 0.3。其中,模型 A 包括 384 477 个单元,583 958 个节点;模型 B 包括 396 789 个单元,601 054 个节点;模型 C 包括 354 327 个单元,537 262 个节点;模型 D 包括 454 329 个单元,599 657 个节点。

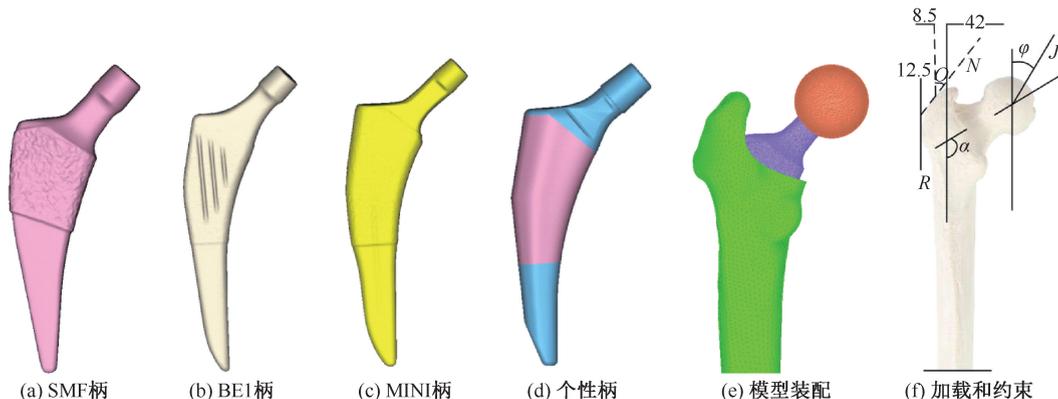


图 1 三维模型及加载

Fig.1 3D model and loading (a) SMF stem, (b) BE 1 stem, (c) MINI stem, (d) Personalized stem, (e) Model assembly, (f) Loading and constraints

1.4 边界条件和载荷

参考 Douglas 等^[9]提出的一种比较精确的髋关节简化受力模型,相当于体质量 65 kg 成年人在缓慢行走时单足着地状态下股骨的受力模式。股骨头传递关节力 $J=1\ 258\ \text{N}$,外展肌群肌力 $N=813\ \text{N}$,髂胫束肌力 $R=137\ \text{N}$ 。受力方向如图 1(f)所示,其中 $\theta=29.5^\circ$, $\varphi=24.4^\circ$, $\alpha=135^\circ$,髂胫束肌力方向垂直向下。对股骨远端节点约束各方向自由度^[10]。

1.5 观察指标

通过 ANSYS 13.0 软件对各组模型进行分析,观察模型的变形和 von Mises 等效应力分布情况。

2 结果

2.1 模型变形和应力分布

通过计算分析可知,生理状态模型在同样载荷下,最大变形为 2.01 mm,而 4 种 THR 模型变形分别为 0.78、1.41、1.43、0.76 mm。4 种 THR 模型的变形均小于生理状态模型。

4 种 THR 模型最大应力峰值分别为 72.44、86.03、95.55、83.35 MPa,均高于生理状态模型(41.1 MPa)。应力峰值的分布趋势是模型 C>模型 B>模型 D>模型 A>生理状态模型。

单独观察 4 种 THR 模型股骨的应力分布发现,分布范围及形态相似,较大应力主要分布在外展肌(臀中肌、臀小肌)的止点区域(即大粗隆上部),以及股骨距及以下中、上段股骨干的内、外两侧区域。模型 A、B、C、D 股骨最大应力分别为 42.05、43.26、43.59、42.43 MPa(见图 2)。

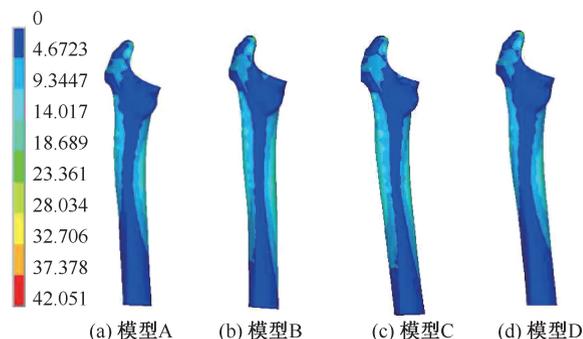


图 2 股骨应力分布

Fig.2 Stress distributions on the femur (a) Model A, (b) Model B, (c) Model C, (d) Model D

2.2 短柄应力分布

4 种 THR 模型短柄假体的应力传递方式类似,均沿假体柄向下传导,应力较大部位主要集中在人工股骨柄和股骨颈的“柄-颈”交界部,模型 D 的最

大应力为 83.35 MPa, 较模型 A (72.44 MPa) 略高, 比模型 B (87.03 MPa) 略低, 而比模型 C (95.55 MPa) 明显低 (见图 3)。

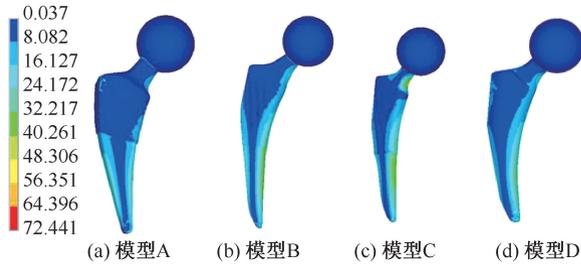


图3 股骨柄应力分布

Fig.3 Stress distributions on femoral stem (a) Model A, (b) Model B, (c) Model C, (d) Model D

2.3 应力遮挡效应

钛合金材质的短柄假体植入股骨髓腔后承担了相当部分的载荷, 由于和股骨弹性模量的明显差异, 不可避免会出现应力遮挡。应力遮挡率的计算公式为:

$$\eta = (1 - \sigma_1 / \sigma_0) \times 100\%$$

式中: σ_1 为 THR 术后相应股骨的等效应力; σ_0 为 THR 术前完整股骨对应的等效应力^[11]。选取股骨距位置分析应力遮挡率, 发现 4 种 THR 模型应力遮挡率分别为 34.28%、111.75%、60.99%、52.17%。模型 D 应力遮挡率高于模型 A, 而明显低于模型 B 和 C。

2.4 剪切应力

4 种 THR 模型股骨柄的剪切应力 (XZ 轴) 分别为 18.52、28.43、24.62、14.18 MPa, 模型 D 的纵向剪切力最小, 比模型 A (SMF 假体) 低 30%, 比模型 B 低约 100% (见图 4)。

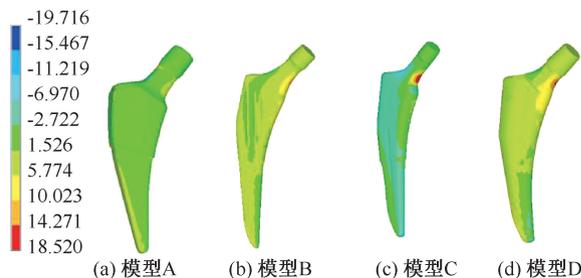


图4 股骨柄剪切应力分布

Fig.4 Shear stress distributions on femoral stem (a) Model A, (b) Model B, (c) Model C, (d) Model D

3 讨论

3.1 股骨应力分布

本文发现, 股骨假体植入术后的股骨应力分布区域、范围和模型 A (SMF) 接近, 峰值应力及应力分布区域明显好于模型 B (BE1) 及模型 C (MINI)。对比完整股骨生理状态下应力云图发现, 短柄假体术后并没完全改变股骨的应力分布模式。应力由近端往远递增, 股骨内侧和后侧承受压应力, 股骨外侧和前侧主要承受拉应力。研究发现, 普通标准柄术后股骨应力主要集中于股骨干部、峡部, 至股骨中下部达到巅峰^[12]。本文发现, 4 组短柄模型术后股骨的应力集中区域相比标准柄更靠近端, 说明短柄相比传统标准长度柄将更多的应力通过股骨干骺端往下传递。而模型 A、D 术后股骨变形及应力峰值均明显小于模型 B、C, 故应力分布更合理, 更接近生理状态下的股骨应力分布。

3.2 4 种模型短柄假体应力分布

本文结果表明, 所有短柄的“柄-颈”内侧交界处均有应力集中, 因为该部位是从较宽的股骨柄快速过渡到相对较细的假体颈缘故, 为减少过高的应力集中, 避免金属疲劳断裂风险, 假体设计时需重视该部位强度, 并且加工时需注意平滑处理。从应力云图可以看出, 模型 D 应力峰值与模型 A (SMF 假体) 相似, 优于模型 B、C; 而模型 D 形变优于其他 3 种模型短柄。模型 B、C 在柄体中下 1/3 处有较大应力出现, 此处对应股骨干髓腔临近峡部位置, 表明模型 B、C 短柄仍有相当部分应力通过临近峡部的骨干传递, 说明在该处存在假体压配固定。而模型 A (SMF) 采用横截面为矩形的短柄设计, 柄体远端直径急速变细, 避免了假体远端压配固定和对股骨近端的应力遮挡, 临床研究已获验证^[13]。模型 D 通过个性化设计增加了假体和干骺端及股骨距的形合度, 应力分布相对更均匀, 应力峰值小于模型 B、C, 而且模型 D 在应力下整体形变最小。该结果与 Jin 等^[14] 对于干骺端固定个性化假体所报道的结果一致。

3.3 4 种模型短柄应力遮挡效应

正常人体股骨载荷主要通过股骨头、颈、压力骨小梁、股骨距由股骨颈区传导至股骨干。THR 术后, 应力载荷通过假体头、颈、柄及“假体-骨”接触

界面传递至股骨,由于应力传递路径改变及假体的弹性模量远高于周围骨质,故对股骨近端区域产生应力遮挡效应。根据 Wolff 定律,股骨近端长期缺乏应力刺激而发生骨吸收、骨质疏松化,严重者可致假体松动翻修。因此,本文选取股骨距位置分析应力遮挡率。结果表明,模型 D 应力遮挡率高于模型 A,而明显低于模型 B、C。由于模型 D 的个性化设计,和股骨矩处曲线完美吻合,在干骺端髓腔设计了 50 μm 盈余量以获得良好压配固定,让股骨近端(干骺端)承担更多应力;柄体下段 1/3 和股骨髓腔接触而无压配,不影响柄体远端稳定性的同时减少了对股骨近端的应力遮挡。因此,模型 D(个性柄)和模型 A(SMF)矩形短柄都有着相似的低应力遮挡率。该结果提示,增大假体和干骺端骨质的匹配固定能有效减少对股骨近端的应力遮挡^[1]。

3.4 4 种模型短柄剪切力

尽管剪切力具有三维方向,XZ 轴方向剪切力不能完整反映各模型的全部剪切力,但 XZ 轴(垂线方向)剪切力和假体柄的术后下沉密切相关,故更有临床价值。剪切力过大,假体和股骨之间容易发生相对位移,在 XZ 方向表现为下沉。假体剪切力过大还容易损伤骨细胞,因为骨是一种动态组织,它能够以适应和重建的方式对施加在自身上的载荷产生响应,但过高的力刺激对骨细胞的力学环境和骨代谢造成一定破坏,从而加重假体下沉^[15]。本文发现,模型 D 在 XZ 轴(纵向)具有最小的剪切力峰值,比模型 A(SMF 假体)低 30%,比模型 C、D 低约 100%。推测原因是模型 D 短柄由于其个性化设计,在股骨干骺端区域及骨干区域均有更好的匹配,应力分布更均匀。而模型 A(SMF 假体)由于矩形截面设计,柄体有 4 条较锐的棱,在载荷下其剪切应力明显大于模型 D(个性柄)。

3.5 4 种短柄假体生物力学差异

Tatani 等^[16]研究认为,股骨假体设计的细微几何形态偏倚就会引起不同的力学负载特征,相应产生不同的生物力学行为,最终影响其临床表现。不同类型短柄的生物力学性能存在差异,不能认为假体设计就存在缺陷,而是因为依据股骨髓腔统计数据设计的短柄假体并不适合每个人,在不同形态的髓腔会产生不同的生物力学效能。由于股骨髓腔形态的个体差异和相邻型号假体间的大小差异

(1~2 mm),常规短柄为获得牢固压配必须先用髓腔锉对髓腔进行反复磨锉和锤击试模,压配过度容易出现股骨髓腔骨折,压配不紧又容易出现假体微动移位。尽管如此,对于骨皮质肥厚的“香槟酒杯型”髓腔(Dorr 分类 A 型),短柄远端 1/3 柄体常常会在股骨干部及临近峡部的髓腔产生压配固定,这种情况类似于植入柄体更长的标准柄的远端固定效果,故大大减弱了作为短柄假体的生物力学优势^[17]。而 SMF 假体采用矩形截面短柄设计,远端 1/3 柄体明显缩小,故对于股骨皮质肥厚、髓腔狭小的病例也能顺利植入。但是 SMF 带 4 条棱的设计在术中需细心把握扩髓及锤击力度,对老年骨密度欠佳的股骨髓腔,击入时容易引起假体周围骨折。

本文个性化短柄的生物力学性能更加均衡。由于采用个性化扁柄设计,在冠状位和干骺端、股骨矩曲线完美吻合,压配满意;在矢状位不填充干骺端及股骨干髓腔,保留充分松质骨量利于假体骨整合;柄体 1/3 和股骨髓腔贴合而无压配,相比 SMF 假体能增加柄体远端的稳定性。因为个性化设计,术中无需对坚硬的股骨矩及髓腔皮质骨扩髓,微创省时,理论上能大大减少反复扩髓敲击髓腔所导致的术中假体周围骨折、脂肪栓塞、术后大腿痛等并发症^[18]。得益于数字化及 3D 打印技术的快速发展,本文新型个性化短柄通过切片软件和成熟的高能电子束熔融钛合金(Ti6Al4V)3D 打印无缝连接,可实现快速增材制造。其一体化打印钛合金骨小梁多孔涂层无脱落风险,高孔隙率(75%)和可调混合孔径(0.4~0.6 mm)的骨整合能力已得到研究验证^[19]。

4 结论

本文通过基于个体股骨髓腔的加密 CT 扫描逆向建模,结合专业知识对干骺端固定短柄假体设计理念的理解和创新,利用专业软件设计了一种新型个性化短柄股骨假体,可采用高能电子束熔融钛合金 3D 打印技术快速制造。并与 3 种常见短柄假体在慢走步态下进行生物力学有限元对比研究,发现个性化短柄的应力峰值、应力分布和 SMF 短柄假体相似,优于 BE1 及 MINI 假体;假体整体形变和剪切力均优于其他 3 种短柄,有效性和稳定性能满足人体生物力学要求,可为关节外科医生和假体研发人

员提供参考。本文也存在一定的局限性:①在有限元建模及材料参数设置上进行了一定程度的简化,未考虑复杂运动下的假体受力,故与假体在体内的真实受力情况尚有差距,其结果在研究组内具有横向可比性。②目前尚未完成个性化短柄假体的3D打印制备、力学性能测试、金属疲劳检验以及体外实验,此为进一步研究的方向。

参考文献:

- [1] HEYLAND M, CHECA S, KENDOFF D, *et al.* Anatomic grooved stem mitigates strain shielding compared to established total hip arthroplasty stem designs in finite-element models [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 482.
- [2] KUTZNER KP, DONNER S, LOWEG L, *et al.* Mid-term results of a new-generation calcar-guided short stem in THA: Clinical and radiological 5-year follow-up of 216 cases [J]. *J Orthop Traumatol*, 2019, 20(1): 31.
- [3] SCHAER MO, FINSTERWALD M, HOLWEG I, *et al.* Migration analysis of a metaphyseal-anchored short femoral stem in cementless THA and factors affecting the stem subsidence [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2019, 20(1): 604.
- [4] KUTZNER KP, FREITAG T, DONNER S, *et al.* Outcome of extensive varus and valgus stem alignment in short-stem THA: Clinical and radiological analysis using EBRAFCA [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2017, 137(3): 431-439.
- [5] AMENDOLA RL, GOETZ DD, LIU SS, *et al.* Two- to 4-year followup of a short stem THA construct: Excellent fixation, thigh pain a concern [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2017, 475(2): 375-383.
- [6] 刘宏伟, 蒋俊锋, 张云坤, 等. 金属3D打印个性化股骨假体和4种类型标准化假体的生物力学对比[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(32): 5151-5157.
- [7] HEIJINK A, ZOBITZ ME, NUYTS R, *et al.* Prosthesis design and stress profile after hip resurfacing: A finite element analysis [J]. *J Orthop Surg*, 2008, 16(3): 326-332.
- [8] 李宁, 杨涵, 黄秋悦, 等. 3D打印钛合金个性化骨盆假体静态和步态有限元分析[J]. *医用生物力学*, 2017, 32(6): 487-493.
- LI N, YANG H, HUANG QY, *et al.* Static and gait finite element analysis on individualized titanium alloy pelvic prosthesis manufactured by 3D printing [J]. *J Med Biomech*, 2017, 32(6): 487-493.
- [9] DOUGLAS RP, RICHARD AB, DWIGHT TD, *et al.* Pelvic muscle and acetabular contact forces during gait [J]. *J Biomech*, 1997, 30(9): 959-965.
- [10] WU XL, YANG M, WU L, *et al.* A biomechanical comparison of two intramedullary implants for subtrochanteric fracture in two healing stages: A finite element analysis [J]. *Appl Bionics Biomech*, 2015, 2015: 475261.
- [11] 戴冠戎. 骨折内固定与应力遮挡效应[J]. *医用生物力学*, 2000, 15(2): 69-71.
- DAI KR. Internal fixation of fracture and stress shielding [J]. *J Med Biomech*, 2000, 15(2): 69-71.
- [12] 唐刚, 王建革, 罗红霞. 髋关节置换前后不同步态下股骨应力分布[J]. *医用生物力学*, 2015, 30(2): 143-147.
- TANG G, WANG JG, LUO HX, *et al.* Stress distributions on the femur during different gait before and after hip joint replacement [J]. *J Med Biomech*, 2015, 30(2): 143-147.
- [13] MCCALDEN RW, KORCZAK A, SOMERVILLE L, *et al.* A randomised trial comparing a short and a standard-length metaphyseal engaging cementless femoral stem using radiostereometric analysis [J]. *Bone Joint J*, 2015, 97B(5): 595-602.
- [14] CHETHAN KN, SHYAMASUNDER BN, ZUBER M, *et al.* Finite element analysis of different hip implant designs along with femur under static loading conditions [J]. *J Biomed Phys Eng*, 2019, 9(5): 507-516.
- [15] CINOTTI G, DELLA RA, SESSA P, *et al.* Thigh pain, subsidence and survival using a short cementless femoral stem with pure metaphyseal fixation at minimum 9-year follow-up [J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2013, 99(1): 30-36.
- [16] TATANI I, PANAGOPOULOS A, DIAMANTAKOS I, *et al.* Comparison of two metaphyseal-fitting (short) femoral stems in primary total hip arthroplasty: Study protocol for a prospective randomized clinical trial with additional biomechanical testing and finite element analysis [J]. *Trials*, 2019, 20(1): 359.
- [17] GUSTKE K. Short stems for total hip arthroplasty: Initial experience with the Fitmore stem [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2012, 94(11 Suppl A): 47-51.
- [18] KIM YH, PARK JW, KIM JS. Is diaphyseal stem fixation necessary for primary total hip arthroplasty in patients with osteoporotic bone (class C bone)? [J]. *J Arthroplasty*, 2013, 28(1): 139-146.
- [19] CHANG B, SONG W, HAN T, *et al.* Influence of pore size of porous titanium fabricated by vacuum diffusion bonding of titanium meshes on cell penetration and bone ingrowth [J]. *Acta Biomater*, 2016, 33: 311-321.