

生物可降解塑料的改性研究进展

史 可 张 晶* 苏婷婷 王战勇

(辽宁石油化工大学化学化工与环境学部,抚顺 113001)

摘 要 生物可降解塑料是一类可由自然界微生物作用使其降解的高分子聚合物。由于其具有良好的生物降解性及生物相容性使其成为当前高分子材料领域研究的热点。但在具体实际应用中仍然存在一些不足,因此国内外研究人员也对其开展了相应的改性研究。首先对高分子生物可降解塑料的种类、合成、优劣势以及应用进行了比较,继而综述了近年来生物可降解塑料改性的研究进展,并对化学改性和物理改性进行了比较,最后对生物可降解塑料改性中存在的问题进行了分析并对其在未来的发展应用作出了总结与展望。

关键词 高分子,生物可降解塑料,改性

Modification progress of biodegradable plastics

Shi Ke Zhang Jing Su Tingting Wang Zhanyong

(College of Chemistry, Chemical Engineering and Environmental Engineering,
Liaoning Shihua University, Fushun 113001)

Abstract Biodegradable plastics are a class of polymer materials that can be degraded by the action of natural microorganisms. Because of its good degradation, low production cost and good mechanical properties, it has become the hotspot of current research. But there are still some shortcomings in the practical application, so domestic and foreign experts and scholars are studying its modified research. The types, synthesis, advantages and disadvantages of polymer biodegradable plastics were compared. Secondly, the practical application in recent years was analyzed, and the chemical and physical modification were compared. The problems of biodegradable plastic modification were analyzed, and its future development and application were summary and outlined.

Key words polymer, biodegradable plastics, modification

近年来,由石油原料合成的塑料导致环境污染与日俱增^[1-2],以生物可降解塑料替代不可降解的石油塑料是高分子材料行业未来的发展趋势。生物可降解塑料是一类通过自然界存在的微生物如霉菌(真菌)、细菌和藻类的作用而发生降解的高分子塑料^[3]。生物可降解塑料不仅具有优良的降解性能且能够调节其化学结构实现可控降解,并且生物可降解塑料拥有良好的生物相容性、热稳定性和机械性能等,此外还具有化学性质较稳定,易于储存和使用等优点^[4]。目前已广泛应用于食品包装、农用薄膜、医用缝合线等生活生产、农业、医药的相关领域^[5]。但生物可降解塑料仍然存在一些不足,例如:聚丁二酸丁二醇酯(PBS)弹性模量偏低^[6]、聚己内酯

(PCL)熔点过低^[7]、聚乳酸(PLA)的韧性较差^[8]等。因此国内外研究人员利用不同的改性方法对生物可降解塑料进行了改性研究,提高综合性能,拓宽应用范畴。笔者详细介绍了近年来国内外在生物可降解塑料改性方面的研究进展,针对其改性方法进行了详细讨论,并展望了生物可降解塑料改性的发展前景。

1 生物可降解塑料的种类及应用

生物可降解塑料的常见种类见表 1^[9]。虽然当前的生物可降解塑料种类多样且用途广泛,但随着科学技术的发展,对其应用提出了更高的要求,现有的常规生物可降解塑料已经难以满足实际应用的需要。生物可降解塑料的改性可以在保证使用性能要

基金项目:国家自然科学基金(31570097)

作者简介:史可(1994-),女,硕士研究生,主要从事生物降解高分子材料研究。

联系人:张晶(1966-),女,教授,主要从事生物降解高分子材料研究。

表 1 生物可降解塑料的种类

名称	合成	优势	劣势	用途
聚羟基酸酯(PHA) ^[10-11]	微生物合成的胞内聚酯	生物降解性、生物相容性	结晶度高、脆性、热稳定性较差	药物释放、器官移植、农用薄膜
再生纤维素 ^[12]	由纤维素溶液或纤维素衍生物再生的纤维素	良好的生物降解性、生物相容性和水溶性	抗菌活性、抗氧化活性等性能较差	止血纱布、药物载体、组织工程产品
淀粉塑料 ^[13]	采用水解、高压酯化、缩聚使淀粉完全酯化反应得到长链淀粉酯胶质体	来源广泛、价格低廉、降解产物安全无毒	力学性能、耐水性、机械性能以及印刷性能较差	止血材料、组织工程支架、一次性包装袋、餐具
PLA ^[14-15]	以乳酸为原料通过聚合作用得到的高分子聚合物	良好的生物相容性、可降解性和来源于生物原材料	韧性比较差,缺少弹性以及柔性,质地硬且脆性大,溶体强度相对较低,结晶速率过慢	包装纸、农业大棚膜、药物缓释、杀虫剂、堆肥膜
PBS ^[16-17]	以 1,4-丁二酸和 1,4-丁二醇为原料聚合而成的脂肪族聚酯	良好的生物相容性和生物可吸收性、生产成本低、熔点较高,力学性能、耐热性能好	PBS 摩尔质量较低,分子链中支链少,熔体黏度小,熔体强度低,缺少活性反应点且降解速率较慢	生活生产、医药、农业
PCL ^[18]	以 ϵ -己内酯为原料合成的开环聚合物	良好的生物降解性、优异的药物透过性	高结晶性能、熔点过低	微包裹药物制剂、食品包装材料、手术缝合线、医疗器材
聚乙醇酸(PGA) ^[19]	乙醇酸是正常人体在新陈代谢过程中产生的,PGA 则为乙醇酸的聚合物	良好的生物降解性和生物相容性	成本较高、稳定性较差	可吸收缝合材料、药物缓释材料、骨固定材料、组织修复领域
CO ₂ 可降解塑料(一般指 CO ₂ 和环氧丙环聚合而成的聚亚内基碳酸酯 PPC) ^[20]	CO ₂ 代替环氧化物共聚固定到脂肪族聚碳酸酯	阻气性好,透明度高,断裂伸长率高,兼具光降解性能	玻璃化温度低,较高温度下稳定性差,较低温度下脆性大	一次性包装材料、餐具、保鲜材料、一次性医用材料

求的前提下降低其生产成本,此外还可拓宽生物可降解塑料的应用范畴,增加生物可降解塑料的附加值获得具有特殊功能的新型高分子材料。生物可降解塑料的改性涉及面广、科技含量高,能够创造巨大的经济效益,是当前生物可降解塑料研究的热点和难点。

2 生物可降解塑料的改性研究

2.1 物理改性

物理改性主要是指将生物可降解塑料与其他物质(如有机材料、无机材料、橡胶品种或其他塑料高分子)进行物理掺混来改善其性能及组分间的相容性以获得满足实际需求的新材料的方法。物理改性操作成本低廉,简单易实施,且可提高综合性能,是高分子材料改性的主要方法^[21]。

生物可降解塑料的共混改性一般都是通过热-机械共混制得的。物理共混物组分之间没有化学键

连接,各自以微小高分子聚集体形成三维空间连续网络并相互贯穿在一起^[22]。Sharhan 等^[23]通过聚乙酸乙烯酯(PVAc)共混改性聚- β -羟丁酸(PHB)薄膜,结果表明 PVAc 改善了 PHB 组分的热稳定性;PHB 与 PVAc 共混能够降低结晶速率。Shankar 等^[24]利用再生纤维素(R-CL 和 R-MCC)和金属纳米粒子(AgNPs、CuONPs 和 ZnONPs)制成混合纳米材料;金属纳米颗粒使混合纳米材料的热稳定性增加且混合纳米材料对食源性致病菌表现出强烈的抗菌活性。Li 等^[25]利用熔融共混法制备不同比例的 PBS 和玄武岩纤维(BF)复合材料。BF 为均匀分散体并且平行于 PBS 表面随机分布在样品上;PBS 和 BF 之间的相互作用有利于拉伸和冲击强度等机械性能提高,BF 的掺入不影响 PBS 基质的结晶结构,但 BF 抑制了 PBS 基质的结晶完整性。

增强改性是利用添加增强材料和助剂等物质与生物可降解塑料混合,减弱分子链间的作用力而使

可降解塑料达到扬长避短的方法。一般情况下,加入助剂后使得生物可降解塑料的韧性、断裂伸长率以及流动性提高,而加工特性黏度和熔融温度则会有下降的趋势。Hu等^[26]采用溶液共混法制备了PBS/PLA共混材料及PBS/PLA/过氧化苯甲酰(PBS/PLA/BPO)复合材料,研究发现加入BPO后不仅改善了PBS/PLA的相容性而且其拉伸强度增强了9倍,PBS/PLA/BPO的结晶性能以及热稳定性都有所降低。Labrecque等^[27]以柠檬酸酯为PLA的增塑剂,柠檬酸酯可使玻璃化转变温度下降以及提高断裂伸长率;低分子量柠檬酸酯的添加还可提升PLA的酶促降解速率,而较高分子量柠檬酸酯的添加会使降解速率下降。Ramamoorthy等^[28]利用再生纤维素作为乳酸热固性生物树脂中的增强剂,利用硅烷及碱对再生纤维素进行处理,硅烷处理改善了混合材料的机械性能以及使吸水率减少。

成核改性一般是指将成核剂填充到生物可降解塑料中,从而达到促进结晶以提高材料各项性能的方法。Arrieta等^[29]将PHB添加到PLA基质中,PHB作为PLA/PHB共混物中PLA的成核剂,增强了PLA/PHB共混物的结晶度。Jin等^[30]通过原位聚合法将石墨烯接枝到PBS中,石墨烯充当成核剂改善了PBS的结晶速率,提高了其断裂伸长率和拉伸强度,降低了球粒大小。

2.2 化学改性

化学改性是将活性基团或单体以共价键的形式与生物可降解塑料结合,具体可分为共聚改性、扩链改性、接枝改性和交联改性等。化学改性可以使材料的韧性加强,改善力学性能和加工性能,同时也可降低生产成本。Farah等^[31]以甲基丙烯酸丁酯酸(BMA)为再生纤维素(RC)椰子壳(CS)生物复合膜的化学改性剂,在相同的CS含量下,BMA处理的RC/CS生物复合膜比未处理的生物复合膜具有更高的拉伸性能和结晶度指数。Zheng等^[32]基于溶液处理方法用不同海泡石(mSp)改性PPC纳米复合材料,改性的纳米复合材料热分解温度随着mSp含量的增加而提高,此方法是提高PPC性能最有效最简便的方法之一。Cui等^[33]为了提高加工过程中PGA的热稳定性,合成了3种二酰肼金属螯合剂,并与PGA熔融混合,N,N-双(水杨酰)十二烷二酸二酰肼是合适的金属螯合剂。Hajlane等^[34]以3-(甲基丙烯酰氧)丙基三甲氧基硅烷(MPS)为偶联剂将再生纤维素纳米晶体成功沉积到纤维的表面

上,与未处理的再生纤维素相比,MPS降低了复合材料的刚度和强度。陈小英等^[35]利用熔融共混法制备了PLA与聚己二酸/对苯二甲酸丁二酯聚(PBAT)复合材料,PLA的加入对PBAT基体的结晶熔融行为影响不大,但PLA有利于促进分散相冷结晶过程的产生。Muthuraj等^[36]将PBS和PBAT以不同比例熔融混合,在PBS中添加PBAT使得共混物的流变性能如复数黏度、储能模量和损耗模量增加;随着PBAT组合物的增加,共混物发生相态变化,导致复数黏度值、储能模量和损耗模量降低。

接枝改性是指在大分子链上通过化学键结合适当支链或功能性侧基以实现材料改性的方法。Liu等^[37]以柠檬酸三乙酯(TEC)为增塑剂,过氧化二异丙苯(DCP)为接枝剂利用PCL改性聚羟基丁酸戊酸共聚酯(PHBV),发现PCL/PHBV共混物的力学性能随着PCL添加量的增加有所提高,并在TEC和DCP添加后得到进一步改善。Xu等^[38]为了改善PHA和天然淀粉之间的界面粘附性,以DCP为自由基引发剂将多聚羟基烷酸(PHAs)接枝到淀粉上,实验通过凝胶分析和傅里叶变换红外光谱(FT-IR)证实了接枝反应的发生;此外,当DCP质量含量从1.0%增加到2.0%时,PHA/淀粉/DCP复合材料的凝胶产率从20.4%提高到30.2%。Wu等^[39]以马来酸酐为接枝剂制备PBS/棕榈纤维复合材料,研究发现材料的耐水性、拉伸强度均提高,熔融转变温度减小,玻璃化转变温度升高,并且PBS/棕榈纤维复合材料的生物降解性提高。

交联改性实质上是在某种外界因素影响下聚合物大分子链产生可反应自由基或官能团,从而在大分子链之间形成新的化学键,使线形结构聚合物形成不同程度的网状聚合物的方法。Zhang等^[40]利用原位聚合法以DCP为交联剂制备了复合材料PBS/PLA/PBS-g-纤维素纳米晶(PBS/PLA/PBS-g-CNC),发现DCP的添加可以减小PBS在PLA中的球晶尺寸,增大了PBS与PLA的相容性且材料的储能模量和玻璃化转变温度均提高。Wei等^[41]利用反应性熔融加工使 β -羟丁酸(HB)和左旋聚乳酸(PLLA)分别与DCP交联,交联之后的聚合物晶体球晶的尺寸、玻璃化转变温度、熔融转变温度和结晶度均降低。

Wang等^[42]使用超声波改性提高了PGA和PLA/乙醇酸纤维的亲水性、细胞相容性以及拉伸性

能;改性后 PGA 和 PLGA 纤维复合材料的结晶度降低,改性 PLGA 的断裂强度也有提高,但 PGA 纤维的断裂强度保持不变。Gao 等^[43]利用溶剂交换和溶液浇铸法将高含量的石墨烯氧化物(GO)加入到 PPC 中,PPC 的玻璃化转变温度从 25℃ 提高到 45℃;改性 PPC 的高温机械性能明显提高。Pajoumshariati 等^[44]研究了人参根系提取物在 PCL 纳米纤维中的诱导电位,人参提取物的结合提高了 PCL 纳米纤维的亲水性以及机械性能。虽然人参提取物提高了纯 PCL 纳米纤维的降解率,但 42d 后纤维的多孔结构和形态没有显著变化。

3 总结与展望

总的来说,基于各类高分子生物可降解塑料的优劣势,对已有的生物可降解塑料进行物理改性或化学改性,能够改变性能使之达到合适的生产要求和增加材料的应用范围。然而,生物可降解塑料的改性研究还处在起步阶段,大部分工作主要停留在研究其力学性能、化学性能、加工型以及热性能等方面,对其实际应用尚不完全。

尽管生物可降解塑料在改性、降解等领域取得了较多的研究成果,但还存在一些问题有待解决,主要表现在以下几个方面:(1)生物可降解塑料的来源单一,其成本较普通塑料昂贵;(2)生物可降解塑料的改性工艺尚不成熟,体制中存在着不可避免的劣势;(3)对生物可降解塑料进行改性的原料不能保证完全的无毒无害无污染。基于上述问题生物可降解塑料的相关研究在未来应该重点关注在以下几个方面:(1)寻找更合适的生物降解塑料的单体或通过合理的改性手段使其来源不再单一,减少成本的输出;(2)发展完善生物可降解塑料的改性工艺,使其改性机制走向成熟;(3)探究安全、新颖的生物可降解塑料改性方法及原料来源。总之,随着生物可降解塑料的性能不断完善以及改性机制不断成熟,可使生物降解塑料产业迎来发展的新契机,实现可持续发展。

参考文献

- [1] Wang Y, Li F, Wang Z Y, et al. Purification and properties of an extracellular polyhydroxybutyrate depolymerase from *pseudomonas mendocina* DSWY0601[J]. Chemical Research in Chinese Universities, 2012, 28(3): 459-464.
- [2] Luckachan G E, Pillai C K S. Biodegradable polymers-a review on recent trends and emerging perspectives[J]. Journal of Polymers & the Environment, 2011, 19(3): 637-676.
- [3] Brodhagen M, Peyron M, Miles C, et al. Biodegradable plastic agricultural mulches and key features of microbial degradation[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2015, 99(3): 1039-56.
- [4] Tokiwa Y, Calabia B P. Biodegradability and biodegradation of polyesters[J]. Journal of Polymers & the Environment, 2007, 15(4): 259-267.
- [5] Koller M, Braunegg G. Potential and prospects of continuous polyhydroxyalkanoate (PHA) production[J]. Bioengineering, 2015, 2(2): 94-121.
- [6] Phasawat C, Vimolvan P, Saowaroj C, et al. Biodegradable plastics prepared from poly(lactic acid), poly(butylene succinate) and microcrystalline cellulose extracted from waste-cotton fabric with a chain extender[J]. Journal of Polymers & the Environment, 2015, 23: 114-125.
- [7] Li F, Qi L, Yang J, et al. Polyurethane/conducting carbon black composites: structure, electric conductivity, strain recovery behavior, and their relationships[J]. Journal of Applied Polymer Science, 2015, 75(1): 68-77.
- [8] Rasal R M, Janorkar A, Hirt D E. Poly(lactic acid) modifications[J]. Progress in Polymer Science, 2010, 35(3): 338-356.
- [9] 陆海旭. 生物可降解塑料的发展现状与趋势[J]. 化学工业, 2016, 34(3): 7-14.
- [10] Sudesh K, Abe H, Doi Y. Synthesis, structure and properties of polyhydroxyalkanoates: biological polyesters[J]. Progress in Polymer Science, 2000, 25(10): 1503-1555.
- [11] Kumar P, Ray S, Kalia V C. Production of co-polymers of polyhydroxyalkanoates by regulating the hydrolysis of bio-wastes[J]. Bioresource Technology, 2016, 200: 413.
- [12] Wang S, Lu A, Zhang L. Recent advances in regenerated cellulose materials[J]. Progress in Polymer Science, 2016, 53: 169-206.
- [13] Van Soest J J G, Knooren N. Influence of glycerol and water content on the structure and properties of extruded starch plastic sheets during aging[J]. Journal of Applied Polymer Science, 2015, 64(7): 1411-1422.
- [14] Davachi S M, Kaffashi B. Polylactic acid in medicine[J]. Polymer-Plastics Technology and Engineering, 2015, 54(9): 944-967.
- [15] 潘文静, 白桢慧, 苏婷婷, 等. 生物降解塑料聚乳酸(PLA)的改性研究进展[J]. 应用化工, 2017, 46(5): 977-981.
- [16] Cho K, Lee J, Kwon K. Hydrolytic degradation behavior of poly(butylene succinate)s with different crystalline morphologies[J]. Journal of Applied Polymer Science, 2015, 79(6): 1025-1033.
- [17] 王斌, 许斌. 聚丁二酸丁二醇酯(PBS)的现状与进展[J]. 化工设计, 2014, 24(3): 3-7.

- [18] John J, Tang J, Yang Z, et al. Synthesis and characterization of anhydride-functional polycaprolactone[J]. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2015, 35(6): 1139-1148.
- [19] Shuai C, Wu P, Zhong Y, et al. Polyetheretherketone/poly (glycolic acid) blend scaffolds with biodegradable properties [J]. *Journal of Biomaterials Science Polymer Edition*, 2016, 7 (14): 1.
- [20] Wang F. Carbon dioxide as a raw material for biodegradable plastics[J]. *Bulletin of the Chinese Academy of Sciences*, 2011, 25(1): 54-55.
- [21] 高兆营, 江南, 刘慧芳, 等. 生物降解塑料聚丁二酸丁二酯的改性研究进展[J]. *工程塑料应用*, 2015, 43(5): 136-140.
- [22] Merabet S, Riahi F, Douibi A. The physical modification of a natural rubber-polypropylene thermoplastic elastomer blend by azobisformamide blowing agent[J]. *Isrn Polymer Science*, 2012, 2012(1): 383-398.
- [23] Sharhan O, Yahaya A H, Nasef M. Preparation and characterization of poly (3-hydroxybutyric acid)/poly (vinyl acetate) blend films[J]. *Asian Journal of Chemistry*, 2015, 27(3): 979-983.
- [24] Shankar S, Oun A A, Rhim J W. Preparation of antimicrobial hybrid nano-materials using regenerated cellulose and metallic nanoparticles[J]. *International Journal of Biological Macromolecules* 2017, 32(2): 1-30.
- [25] Li Y, Lin S, Wei Z Y, et al. Mechanical properties and crystallization behavior of poly(butylene succinate) composites reinforced with basalt fiber[J]. *Journal of Thermal Analysis & Calorimetry*, 2015, 122(1): 261-270.
- [26] Hu X Y, Su T T, Li P, et al. Blending modification of PBS/PLA and its enzymatic degradation [J]. *Polymer Bulletin*, 2018, 75(2): 1-14.
- [27] Labrecque L V, Kumar R A, Davé V, et al. Citrate esters as plasticizers for poly(lactic acid)[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2015, 66(8): 1507-1513.
- [28] Ramamoorthy S K, Bakare F, Herrmann R, et al. Performance of biocomposites from surface modified regenerated cellulose fibers and lactic acid thermoset bioresin[J]. *Cellulose*, 2015, 22 (4): 2507-2528.
- [29] Arrieta M P, López J, López D, et al. Development of flexible materials based on plasticized electrospun PLA-PHB blends: structural, thermal, mechanical and disintegration properties [J]. *European Polymer Journal*, 2015, 73: 433-446.
- [30] Jin T X, Liu C, Zhou M, et al. Crystallization, mechanical performance and hydrolytic degradation of poly(butylene succinate)/graphene oxide nanocomposites obtained via in situ polymerization[J]. *Composites: Part A*, 2015, 68: 193-201.
- [31] Farah N H, Salmah H, Marliza M. Effect of butyl methacrylate on properties of regenerated cellulose coconut shell biocomposite films[J]. *Procedia Chemistry*, 2016, 19: 335-339.
- [32] Zheng F, Mi Q H, Zhang K, et al. Synthesis and characterization of poly(propylene carbonate)/modified sepiolite nanocomposites[J]. *Polymer Composites*, 2016, 37(1): 21-27.
- [33] Cui A, Xue S, He M, et al. The effects on thermal stability of polyglycolic acid by adding dihydrazide metal chelators[J]. *Polymer Degradation & Stability*, 2017, 137: 238-243.
- [34] Hajlane A, Kaddami H, Joffe R. Chemical modification of regenerated cellulose fibres by cellulose nano-crystals: towards hierarchical structure for structural composites reinforcement [J]. *Industrial Crops & Products*, 2017, 100: 41-50.
- [35] 陈小英, 徐鼎, 庞素娟, 等. PLA 增强改性 PBAT 共混物的制备及性能研究[J]. *化工新型材料*, 2016, 44(6): 122-125.
- [36] Muthuraj R, Misra M, Mohanty A K. Biodegradable poly(butylene succinate) and poly(butylene adipate-co-terephthalate) blends: reactive extrusion and performance evaluation [J]. *Journal of Polymers & the Environment*, 2014, 22(3): 336-349.
- [37] Liu H F, Gao Z Y, Hu X Y, et al. Preparation and characterization of poly (3-hydroxybutyric acid)/poly (vinyl acetate) blend films[J]. *Asian Journal of Chemistry*, 2017, 25: 156-164.
- [38] Xu P, Zeng Q, Cao Y, et al. Interfacial modification on polyhydroxyalkanoates/starch blend by grafting in-situ[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2017, 174(15): 716-722.
- [39] Wu C S, Liao H T, Jhang J J. Palm fibre-reinforced hybrid composites of poly(butylene succinate): characterisation and assessment of mechanical and thermal properties[J]. *Polymer Bulletin*, 2013, 70(12): 3443-3462.
- [40] Zhang X Z, Zhang Y. Reinforcement effect of poly(butylene succinate) (PBS)-grafted cellulose nanocrystal on toughened PBS/polylactic acid blends[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2016, 140(20): 374-382.
- [41] Wei L, McDonald A G. Peroxide induced cross-linking by reactive melt processing of two biopolyesters: poly(3-hydroxybutyrate) and poly(L-lactic acid) to improve their melting processability[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2015, 132 (13): 4233-4247.
- [42] Wang B, Zhang P, Song W, et al. Modification of polyglycolic acid and poly lactic-co-glycolic acid fibers by ultrasonic treatment for enhancing hydrophilicity and cytocompatibility[J]. *Journal of Industrial Textiles*, 2016, 45(4): 516-530.
- [43] Gao J, Bai H, Zhou X, et al. Observation of strong nano-effect via tuning distributed architecture of graphene oxide in poly(propylene carbonate)[J]. *Nanotechnology*, 2014, 25(2): 1-11.
- [44] Pajoumshariati S, Yavari S K, Shokrgozar M A. Physical and biological modification of polycaprolactone electrospun nanofiber by panax ginseng extract for bone tissue engineering application[J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2016, 44(5): 1808-1820.