

文章编号: 1004-7220(2021)05-0790-07

基于射频能量的肠道组织焊接研究

胡钟欣, 宗乃馨, 宋成利, 周宇, 涂良勇, 毛琳

(上海理工大学 医疗器械与食品学院, 上海 200093)

摘要:目的 在射频能量的作用下,通过新型压力可控电极对猪小肠(回肠部分)进行焊接,验证能量组织焊接技术对于肠道结构重建的可行性和安全性。方法 将新鲜猪小肠按“黏膜-浆膜”嵌套在负电极上,通过施压圆锥体对正电极施加不同的压合压强(497、796、995、1 194、1 492 kPa),在射频能量作用下完成肠道组织的焊接,通过撕脱力和爆破压测试研究焊接吻合口的生物力学特性,并对组织热扩散和微观组织结构进行检查。结果 在能量输出功率160 W,压合压强995 kPa,焊接时间为13 s时,肠道吻合口呈现最优的生物力学特性,其撕脱力和爆破压分别达到 (8.73 ± 1.11) N和 (8.29 ± 0.41) kPa,且组织微观结构较完整,并能观察到少量游离胶原蛋白。结论 射频能量组织焊接技术具有良好的应用前景,能够实现肠道组织快速、稳定的连接,对缩短手术时间、简化操作流程并提高手术质量,具有重要意义。

关键词: 射频能量; 组织焊接; 新型电极; 肠道吻合; 生物力学

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2021.05.020

Intestinal Tissue Fusion Based on Radiofrequency Energy

HU Zhongxin, ZONG Naixin, SONG Chengli, ZHOU Yu, TU Liangyong, MAO Lin
(School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China)

Abstract: Objective The ileum of porcine intestines with radiofrequency (RF) energy was fused through a novel linkage-type pressure controlled electrode, so as to verify feasibility and security of intestinal reconstruction in the RF energy tissue fusion technology. **Methods** Fresh porcine intestines were fixed on negative electrode in the order of 'mucosa-serosa', and then different compressive pressures (497, 796, 995, 1 194, 1 492 kPa) and RF energy were applied to the tissues through positive electrode of pressure cone to complete intestinal anastomosis. Biomechanical properties of the fused area were studied by tensile strength and bursting pressure test, and the thermal diffusion and tissue microstructure also studied. **Results** The anastomotic tensile strength and bursting pressure could reach (8.73 ± 1.11) N and (8.29 ± 0.41) kPa, respectively, when the energy output power, pressure and welding time were 160 W, 995 kPa and 13 s, respectively, and an intact microstructure with little free collagen in the fused area could be observed. **Conclusions** The technology of RF energy-based tissue fusion could accomplish fast and stable intestinal tract reconstruction, showing great potential in clinical application. It is of great significance to shorten the operation time, simplify the operation process and improve the operation quality.

Key words: radiofrequency energy; tissue fusion; novel electrode; intestinal anastomosis; biomechanics

收稿日期: 2020-09-07; 修回日期: 2020-11-17

基金项目: 国家自然科学基金项目(51735003, 51901137)

通信作者: 毛琳, 讲师, E-mail: linmao@usst.edu.cn

随着现代人生活节奏的加快,高油、高盐、高热量食物大量摄入,全球癌症发病率也日益增高。其中,结直肠癌的发病率更是高达6.1%,位居癌症发病率第3位,已严重影响到人们的生活质量^[1]。结直肠癌的治疗流程包括切除病变组织、吻合剩余肠段、伤口自主愈合及肠道结构功能恢复,而肠段的吻合效果在很大程度上决定肠道功能重建的质量。目前,临床上采用的吻合方法包括手工针线缝合和机械吻合器吻合,但这两种技术均存在吻合口瘘、狭窄、出血等并发症,影响临床疗效和术后患者的恢复^[2-4]。因此,研究人员开始尝试新型的胃肠道吻合方式。

将超声、激光、射频电流等能量用于组织吻合,能够实现组织无异物残留的快速连接,减少感染,提高手术质量。超声能量吻合组织具有出血少、炎症反应轻、烟雾小、术中视野清晰度好等优势,常用于血管吻合^[5]。但由于肠道直径和厚度明显大于血管,超声能量较弱,吻合效果不佳。研究发现,高频率激光可用于组织的止血和切割,而低频率激光可用于组织的吻合。基于这些理论,李仲荣等^[6]成功将CO₂激光用于兔小肠的焊接,但因激光能量难以控制,组织热损伤严重,难以在临床进行推广。

20世纪90年代末,乌克兰巴顿研究所提出基于射频能量的组织焊接术^[7]。该技术是在射频能量和压合压强的作用下使肠壁胶原蛋白溢出并产生粘连,从而快速形成无异物残留、连续的吻合口,在临床中具有广阔的应用前景。相较于其他技术,射频能量焊接术能显著降低组织感染风险,并已成功应用于肺、血管等软组织部位^[8-10]。Salameh

等^[11]将射频焊接技术应用于肠道,结果表明,Ligasure双极射频能量血管焊接仪直接用于肠道的吻合效果不佳。Holmer等^[12]设计了一款新型的“端-端”型肠道吻合电极,并成功实现肠道的吻合。在此基础上,Winter等^[13]进一步研究压力、温度、时间等因素对吻合效果的影响。目前,多数研究基于电热双极血管闭合器的原理与技术,研究焊接工艺参数对术后初期吻合口强度的影响,而由于血管和肠道在结构和组成上的差异,电热双极血管闭合器难以直接应用于肠道组织的吻合。

为提高肠道吻合口质量和手术的安全性,本文设计了一款新型联动式压力可控组织焊接电极。该电极由3个离散正电极和1个柱形负电极组成,焊接时将肠道组织按“黏膜-浆膜”嵌套在柱形负电极上,通过正电极对焊接区域组织施加压合压强,在射频能量作用下完成组织的焊接,采用撕脱力和爆破压测试分析吻合口的生物力学特性,并通过研究焊接区域热扩散情况和微观结构变化,考察射频能量肠道吻合的可行性和安全性,为新一代组织吻合技术的应用及其相关器械的开发提供理论和技术支撑。

1 材料与方 法

1.1 焊接电极与射频能量发生器

本文设计的联动式压力可控型组织焊接电极,由3个离散弧面正电极、1个柱面负电极和可控联动施压圆锥体三部分组成(见图1)。圆锥体内部置有螺旋纹路,当沿顺时针方向旋转时,圆锥体可沿主轴运动,同时推动正电极沿径向移动,对合后形成环形正电极对焊接区域组织进行机械压榨,压合

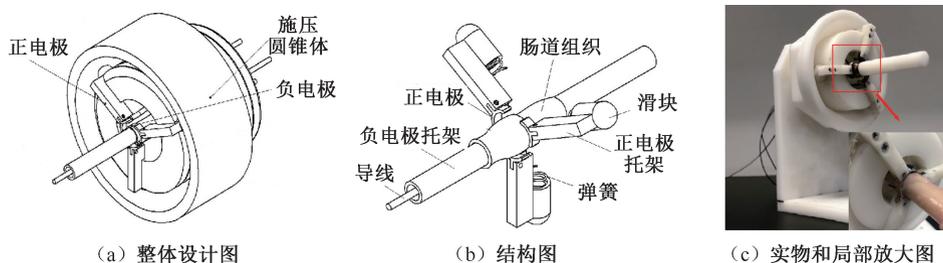


图1 联动式压力可控组织焊接电极

Fig.1 Linkage-type pressure controlled RF tissue fusion electrode (a) Overall design, (b) Structure diagram, (c) Picture and Enlarged view

压力通过施压圆锥体在主轴上移动的距离进行控制,其大小由放置在正负电极之间的薄膜式压力传感器(RFP803,精度10 g,宇博智能科技(杭州)有限公司)实时检测,并传送至计算机,并在LabVIEW程序(NI)中进行数据分析和记录。射频能量发生装置采用LigaSure快速结扎血管闭合系统(Valleylab, Covidien公司,美国),该系统可以提供恒定160 W 双极射频能量,能量输出端与电极正负极相连。

1.2 肠道焊接实验

将新鲜猪小肠(回肠,长50~60 mm)存储在0℃的PBS磷酸缓冲液(pH=7.2)中,实验前用0.9%生理盐水洗净,并用脱脂纱布擦去表面多余水分。实验时,将两段待吻合肠道按“黏膜-浆膜”的方式上下嵌套在柱形负电极上,保留焊接区域组织重叠部分约5 mm,通过旋转圆锥体推动3个弧面正电极沿径向移动,对合后形成环形正电极。继续旋转圆锥体,对焊接区域组织分别施加497、796、995、1 194、1 492 kPa 压合压强,并通过LigaSure平台对组织施加160 W 射频能量,焊接时间为13 s。每组实验重复3次,实验后将样品保存在4℃福尔马林缓冲液中,所有实验均在取材后2 h内完成。

1.3 吻合口强度测试

为研究肠道组织的焊接效果,本文通过撕脱力和爆破压测试考察肠道焊接吻合口生物力学特性。将待测试样品一端固定,另一端与数显式推拉力计(艾力 HF-300,精度0.1 N,温州一鼎仪器制造有限公司)相连,匀速转动拉力计,小肠拉升过程中的最大值即为吻合口撕脱力[见图2(a)]。

爆破压测试系统包含T型管、压力传感器(WMB-HS,精度0.25%,0~0.2 MPa,杭州焯立科技有限公司)和输液泵(BT100-02,保定齐力恒流泵有限公司)三部分[见图2(b)]。测试时将小肠一端用手术钳闭合,另一端以1 mL/min 速度将水注入待测试小肠内,爆破压信号由压力传感器传送至计算机,通过数据采集卡(PCI6221,NI公司,美国)采集信号,同时在LabVIEW程序中对信号进行处理和记录[见图2(c)]。

1.4 焊接温度监测

肠道组织在焊接过程中的温度随着焊接时间的增加而升高,而温度过高会导致组织“过焊”,降低焊接区域组织的力学性能。实验中通过红外热像仪(A325sc, FLIR公司,美国)对焊接区域组织的最高温度进行实时监测,并记录温度高于60℃的区间范围,以此评估组织热损伤程度[见图2(d)]。

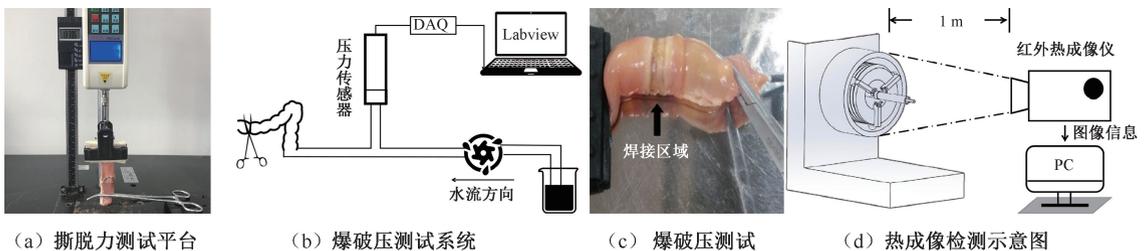


图2 吻合口性能测试

Fig.2 Anastomotic performance tests (a) Tensile strength test platform, (b) Burst pressure measurement system, (c) Intestinal anastomotic tissues in burst pressure test, (d) Schematic diagram of thermal test

1.5 微观结构观察

取约1 cm² 焊接区域肠道样品,在中性福尔马林缓冲液中进行固定,经过脱水、透明、浸蜡、包埋、切片、烤片、苏木精-伊红(HE)染色等操作处理后,在荧光显微镜(DMi8,莱卡公司,德国)下观察焊接区域组织吻合程度以及组织的病理学改变情况。

取约1 cm² 焊接区域组织,在4℃环境下用

2.5%戊二醛溶液固定2 h,经过后固定、脱水、渗透、包埋、切片、染色等操作,通过透射电镜(HT7700, HITACHI公司,日本)观察焊接区域组织纤维束的微观结构形貌。

1.6 统计学分析

数据采用Origin 2018软件进行统计学分析,结果以均值±标准差表示。

2 结果

2.1 生物力学特性

为考察焊接区域组织的生物力学特性,本文对肠道吻合口分别进行撕脱力和爆破压测试。在能量输出功率(160 W)和焊接时间(13 s)保持不变的情况下,压合压强从 497 kPa 增加至 995 kPa,肠道吻合口撕脱力从 3.93 N 增加至 8.73 N,而吻合口爆破压从 3.69 kPa 增至 8.29 kPa;当压合压强增加到 1 194 kPa 时,吻合口撕脱力和爆破压分别为 6.23 N 和 7.29 kPa;随着压合压强的进一步增加(1 492 kPa),吻合口撕脱力和爆破压分别降至 4.70 N 和 6.53 kPa(见图 3)。结果表明,保持输出功率和焊接时间不变,随着压合压强的增加,吻合口强度呈现先增后降的趋势,这主要是因为在一定范围内增加压合压强可以对组织进行适度压榨,有利于组织蛋白质析出,促进组织融合。而压强过大,一方面容易对组织造成机械破坏,另一方面降低了生物热作用的产生和传导,不利于组织的吻合。因此,输出功率 160 W,压合压强 995 kPa,且焊接时间保持 13 s 时,能获得较理想的吻合强度。

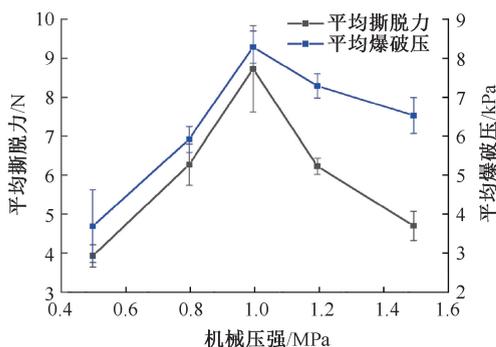


图3 不同压合压强对肠道撕脱力、爆破压的影响

Fig.3 Effects of different compressive pressures on tensile strength and bursting pressure

2.2 组织热扩散

在肠道焊接过程中,温度的变化会影响组织吻合的进程,从而影响吻合口的生物力学性能。为研究吻合口区域组织的温度变化,本文通过红外热成像仪对组织进行实时监测,结果如图 4 所示。保持能量输出功率和焊接时间不变,在施加不同压合压强的情况下,吻合区域组织的平均最高温度分别为

(127.2±6.80)、(103.2±0.18)、(106.2±0.26)、(104.2±1.15)、(89.9±1.20)℃,其对应的平均热扩散距离为(1.84±0.08)、(1.42±0.08)、(1.55±0.08)、(1.46±0.12)、(1.09±0.07)mm。显然,随着压合压强的增加,焊接区域的最高温度和热扩散距离均呈现下降趋势。射频能量作用于生物组织会产生热作用,为保证肠道组织在热作用下进行充分的融合,同时严格控制温度升高,避免组织热损伤,影响后期组织的修复和功能重建,本文认为,焊接过程中压合压强为 995 kPa 时,既能提高吻合口的生物力学性能,同时可避免组织因“过焊”而失去活性。

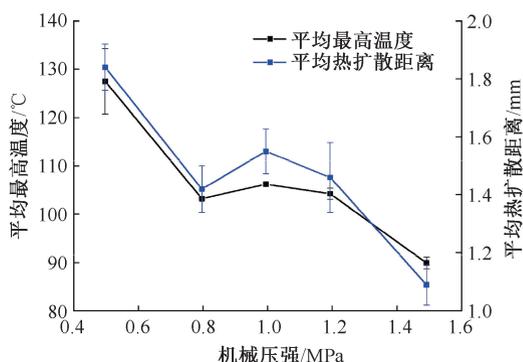


图4 不同压合压强对焊接过程中最高温度和热扩散的影响

Fig.4 Effects of different compressive pressures on highest temperature and thermal diffusion

2.3 组织病理学

肠道的吻合程度及其微观结构改变会影响吻合口的生物力学特性。为观察组织的病理学结构变化,本文对肠道焊接区域组织进行苏木精-伊红(HE)染色。正常小肠组织包括浆膜层、肌层、黏膜下层和黏膜层,各层之间边界清晰且连接紧密[见图 5(a)],而实验组样品在压合压强和 160 W 射频能量作用下(13 s),其结构有不同程度的改变[见图 5(b)]。当施加压合压强为 497、796 kPa 时,肠道组织的厚度明显减小,且层与层之间可见不同宽度的缝隙,表明肠段之间未能形成紧密连接;而压合压强为 995、1 194 kPa 时,肠道组织结构相对完整,层与层之间未见明显缝隙,连接较紧密;随着压合压强进一步增加到 1 492 kPa,肠道组织被压缩,厚度显著减小,且组织明显缺失,仅可见部分黏膜层与肌层[见图 5(f)]。由此可见,压合压强对肠

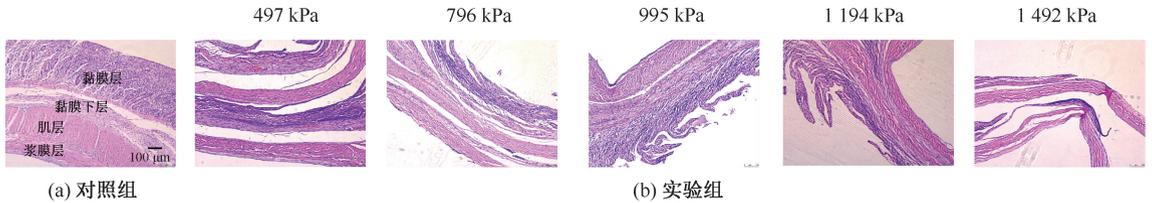


图5 HE染色图(放大10倍)

Fig.5 HE staining images(magnification 10) (a) Control group, (b) Experimental groups

道焊接效果有明显影响。压强过小(497、796 kPa),组织之间存在明显缝隙,焊接不牢;压强过大(1492 kPa),组织被过度压缩而导致缺失,同样不能形成有效的组织连接。

2.4 透射电镜观察

为进一步研究组织微观结构对吻合口生物力学特性的影响,本文对肠道焊接区域进行透射电镜(transmission electron microscope, TEM)观察。正常肠道组织细胞的体积较大、形态饱满,组织各区域边界清晰,结构完整,可见明显的横向和纵向胶原纤维束[见图6(a)]。而实验组样品在压合压强和160 W射频能量作用下(13 s),焊接区域肠道组织的细胞体积变小,颜色较深,横向胶原纤

维束开始断裂,呈现短节状,并与纵向胶原纤维束交错分布。随着压合压强的增加(995、1194 kPa),组织形貌模糊,但仍保持基本的结构完整,而胶原纤维束断裂后相互融合,并释放大量胶原蛋白至组织中;当压合压强进一步提高时(1492 kPa),组织边界变得更加模糊,胶原纤维束结构不完整,破碎的胶原纤维变得疏松,并呈现絮状分布于组织内[见图6(b)]。因此,透射电镜观察结果表明,随着压合压强的增加,组织内的胶原纤维经历了有序排列、断裂破碎、相互融合和疏松分布的过程,这种变化从微观形貌上解释了肠道吻合口生物力学性能随着压合压强的增大呈现先增后减的现象。

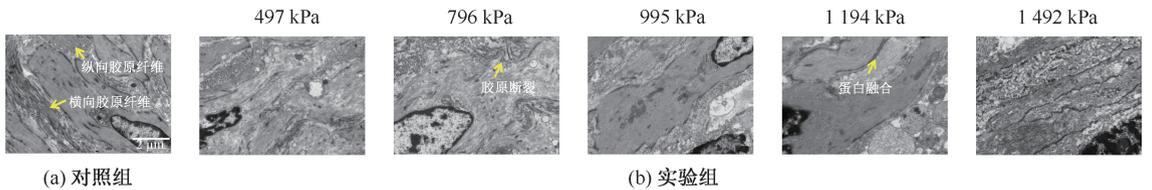


图6 肠道组织透射电镜观察结果(放大6000倍)

Fig.6 TEM images of intestinal tissues (magnification 6000) (a) Control group, (b) Experimental groups

3 讨论

射频焊接技术作为一种新型无异物残留的肠道吻合技术,目前已被证实其可有效减少吻合口瘘、出血等术后并发症,具有良好的临床应用前景。研究表明,射频能量肠道焊接是射频电流和压合压强共同参与的复杂过程,其焊接效果受电流强度、压强、作用时间等多个因素影响。

合适的焊接电极能够简化操作,提高吻合效率,同时减小组织热损伤。Zhao等^[14]设计并对比光滑和凹凸两种类型电极的吻合效果和热损伤情况,结果发现,两种电极吻合效果相近,而凹凸结构

的电极更有利于热量的扩散,能够在一定程度上减少组织热损伤。另外,广东医疗器械研究所研发了一款肠道焊接吻合器,通过将两端肠道组织分别固定于同一轴线的远端圆环焊接头以及近端圆环焊接头内(黏膜-黏膜),然后施加一定的压合压力,使吻合区域组织在高频电流的作用下组织蛋白析出,继而发生凝聚,最终形成牢固的组织连接^[15]。为简化操作流程,提高组织吻合效果,本研究设计了一款新型联动式压力可控射频能量组织焊接电极,该电极操作简便,可对压合压力和射频电流进行独立设计和控制。实验发现,由于使用的电极由离散式正电极和柱形负电极组成,这种结构设计在保证焊

接效果的前提下可有效减少组织热损伤,从而提高吻合口的生物力学性能。

本文选择离断的新鲜猪小肠作为研究对象,在输出能量功率(160 W)和焊接时间(13 s)保持恒定的情况下,研究压合压强的变化对组织吻合口生物力学特性的影响,并对组织热扩散和吻合口微观形貌进行检查,同时对生物组织焊接的微观机制进行初步探讨。当压合压强较小时,组织阻抗较大,射频能量吻合热效应不明显,组织间不能形成有效的连接;随着压合压强的增加,肠道组织被压缩,彼此紧密贴合,组织内结合水与自由水含量降低,阻抗减小,热效应明显提高,组织蛋白发生解链交联和凝聚反应,最终形成有效的组织连接。根据 TEM 观察结果,本文认为,肠道组织中的胶原蛋白在射频能量和压合压强的共同作用下,经历解链断裂、蛋白释放、缠绕交联,并最终形成组织连接的过程。

对于射频能量组织焊接,目前普遍认为成功的关键取决于组织内部蛋白的变化情况。Arya 等^[16]研究发现,在射频能量和压合压强的共同作用下,肠道黏膜下层的胶原蛋白会呈现不均匀的变性与重构。Zhao 等^[17]进一步研究表明,压合压强的增加会加快组织内的胶原蛋白解链,同时减少胶原再交联。Pearce 等^[18]研究表明,在焊接过程中,胶原蛋白在温度达到 100 °C 时会发生熔融,为了提高吻合口的生物力学性能,应同时施加足够的压合压强以避免微气泡的形成影响组织融合。Kramer 等^[19]的研究结果也表明,吻合后的肠道组织内胶原变性情况与施加的压合压强呈现明显的相关性。上述结果与本文的研究结论一致。本文 TEM 研究结果显示,当压合压强为 1 492 kPa 时,肠道组织中的胶原纤维数量高于 995 kPa 实验组,但是吻合口强度却明显降低,推测主要原因是胶原纤维束破坏严重,呈絮状结构弥散分布于组织中,不利于胶原的交联和凝聚。这在一定程度上反映了压合压强与焊接吻合口生物力学特性之间的关系。适当的压合压强能够使胶原纤维束的分解和再交联均达到平衡状态,从而获得最佳的组织吻合效果。

4 结论

本文设计了一款新型联动式压力可控型射频能量组织焊接电极,保持能量输出功率 160 W,焊

接时间 13 s,在 995 kPa 压合压强下能够实现肠道组织快速、有效的连接,并能减小组织热损伤,有利于后期肠道结构重建和功能恢复。另外,本文研究了吻合口生物力学特性与组织微观结构之间的关系,并初步探讨生物组织焊接的微观机制,为进一步开展活体动物实验提供理论依据。

除了压合压强,射频能量组织焊接的其他工艺参数如电流强度、吻合时间等都将影响最终的吻合效果。后续工作将基于该新型电极对其他影响因素进行深入研究和分析,并在分子水平上探讨焊接微观机理,建立焊接工艺-吻合强度之间的关联机制和质量评价体系,为开发具有自主知识产权的高端微创医疗器械奠定理论基础。

参考文献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 葛文明,王佩瑶,刘晨旭,等.微创电动吻合器的优化设计、功能分析与离体实验[J]. *医用生物力学*, 2020, 35(5): 442-448.
GE WM, WANG PY, LIU CX, *et al.* Design optimization, function analysis and *in vitro* experiments of an electric stapler for minimally invasive surgery [J]. *J Med Biomech*, 2020, 35(5): 442-448.
- [3] 刘晨旭,宋成利,周宇,等.微创电动吻合器的创新结构与功能验证[J]. *医用生物力学*, 2019, 34(6): 631-636.
LIU CX, SONG CL, ZHOU Y, *et al.* Structural design and verification of a novel electric stapler for minimally invasive surgery [J]. *J Med Biomech*, 2019, 34(6): 631-636.
- [4] 李世拥.胃肠吻合器和缝合器技术的发展[J]. *中华普外科手术学杂志:电子版*, 2009, 3(2): 1-3.
- [5] GUSTAVO P, KURT V D S, PIET H, *et al.* Large-vessel sealing in laparoscopic colectomy with an ultrasonic device [J]. *J Soc Laparoend*, 2016, 20(2): e2016.00010.
- [6] 李仲荣,池永尤,柯国聪.低功率 CO₂ 激光焊接兔小肠的愈合观察效果[J]. *温州医学院学报*, 1998, 28(3): 189-191.
- [7] PATON BE, SHELYAGIN VD, 杜兵,等.乌克兰巴顿电焊研究所在焊接工艺及相关领域的新成果[J]. *焊接*, 2007(10): 1-11.
- [8] SMULDERS JF, DE H IHJT, STAVAST J, *et al.* Exploring new technologies to facilitate laparoscopic surgery: Creating intestinal anastomoses without sutures or staples, using a radio-frequency-energy-driven bipolar fusion device [J]. *Surg Endosc*, 2007, 21(11): 2105-2109.

- [9] OLEKSANDR L, ANATOLIY M, VADYM G. Lung sealing using the tissue-welding technology in spontaneous pneumothorax [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37(5) : 1126-1128.
- [10] KRAMER EA, CEZO JD, DOUGLAS PF, *et al.* Strength and persistence of energy-based vessel seals rely on tissue water and glycosaminoglycan content [J]. *Ann Biomed Eng*, 2016, 44(11) : 3421-3431.
- [11] SALAMEH JR, SCHWARTZ JH, HILDEBRANDT DA. Can LigaSure seal and divide the small bowel? [J]. *Am J Surg*, 2006, 191(6) : 791-793.
- [12] HOLMER C, WINTER H, KROGER M, *et al.* Bipolar radiofrequency-induced thermofusion of intestinal anastomoses: Feasibility of a new anastomosis technique in porcine and rat colon [J]. *Langenbeck Arch Surg*, 2011, 396(4) : 529-533.
- [13] WINTER H, HOLMERT C, BUHR HJ, *et al.* Pilot study of bipolar radiofrequency-induced anastomotic thermofusion-exploration of therapy parameters *ex vivo* [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2010, 25(1) : 129-133.
- [14] ZHAO L, SONG C, WANG Z, *et al.* Novel concave-convex electrode for colonic anastomoses by radiofrequency thermo-fusion [J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(7) : 1809-1816.
- [15] 黄德群, 陈军, 朱滨, 等. 一种外翻式肠道焊接吻合器[P]. 中国专利: CN105125249A, 2015-12-09.
- [16] ARYA S, HANDJIEVANGELOU N, LEI S, *et al.* Radiofrequency-induced small bowel thermofusion: An *ex vivo* study of intestinal seal adequacy using mechanical and imaging modalities [J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(9) : 3485-3496.
- [17] ZHAO L, ZHUO C, SONG C, *et al.* Histological characteristics of collagen denaturation and injuries in bipolar radiofrequency-induced colonic anastomoses [J]. *Pathol Res Pract*, 2015, 211(3) : 214-218.
- [18] PRAECE J, THOMSENS S. Complications of vessel architecture and the reason that cylindrical electrodes are generally not effective [C]//*Proceedings of SPIE, Conference on Energy-Based Treatment of Tissue and Assessment*. San Francisco: [s.n.], 2017: 1-9.
- [19] KRAMER EA, RENTSCHLER M E. Energy-based tissue fusion for sutureless closure: Applications, mechanisms, and potential for functional recovery [J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2018, 20(1) : 1-20.