



1429

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1598—2018

组织工程医疗器械产品 骨 用于脊柱融合的外科植入物的 骨修复或再生评价试验指南

Tissue engineering medical device products—
Bone: Standard guide for bone repairing or regenerative evaluation of
implant for spinal fusion

2018-04-11 发布

2019-05-01 实施

国家药品监督管理局 发布



前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本标准由国家药品监督管理局提出。

本标准由全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会组织工程医疗器械产品分技术委员会 (SAC/TC 110/SC 3) 归口。

本标准起草单位：中国食品药品检定研究院、中国人民解放军总医院、北京奥精医药科技有限公司。

本标准主要起草人：陈亮、邵安良、王春仁、郭全义、仇志烨。

组织工程医疗器械产品

骨 用于脊柱融合的外科植入物的 骨修复或再生评价试验指南

1 范围

本标准给出了用于脊柱融合的植入物临床应用前的体内骨修复或再生评价试验指南。

本标准适用于组织工程医疗器械产品用于脊柱融合的外科植入物。

注 1：本标准所描述的模型将对材料在脊柱椎间及其周围环境中诱导和/或增强骨生长的能力进行严格的测试。

注 2：尽管组织工程医疗器械产品临床上可能与内固定或外固定器械结合使用，然而本标准关注于动物模型选择的适当性和对修复的评价，而未关注组合器械的问题。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 16886.1 医疗器械生物学评价 第 1 部分：风险管理过程中的评价与试验（GB/T 16886.1—2011，ISO 10993-1:2009，IDT）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

骨再生 bone regeneration

具有与正常骨组织相似结构与功能的组织的形成过程。

3.2

骨重建 bone remodeling

一个终身发生的，旧骨被从骨骼中清除（称为骨吸收），新骨被补充进来（称为骨生成）的过程。

注：这些过程伴随着骨生长过程和受损伤之后的重塑或替代。重建对应着功能上的需求和肌肉的附着。因此，骨在需要的地方得到补充，而在不需要的地方被清除。

3.3

骨修复 bone repair

受损的骨或其替代物通过细胞增殖和新细胞外基质合成的愈合过程。

3.4

椎体间脊柱融合 interbody spine fusion

一种通过在临近的脊椎骨间放置骨移植物，通常放置在椎间盘所占据的区域来获得脊柱融合的方法。

3.5

后外侧脊柱融合 posterolateral spine fusion

一种在脊柱后外侧横突和棘突之间的“沟槽”部位放置骨移植物,获得脊柱融合的方法。

注:后外侧脊柱融合也被称为后外侧沟槽脊柱融合。

3.6

存留时间 residence time

植入材料(合成的或天然的)从植入到在宿主组织中不能检测出的时间。

3.7

脊柱融合 spinal fusion

脊柱制动术

用于使两个或更多椎体结合成一体的外科技术。

注:补充的骨组织(自体骨或者同种异体骨)通常与身体的天然成骨过程联合发挥作用。这一技术通过固定椎体的技术来完成,其目的是消除椎体异常运动所导致的疼痛、神经症状等。脊柱融合通常在脊柱的腰部进行,也用于治疗颈部和胸部的疾病。

4 概述

4.1 本标准旨在提供一系列体内模型,以帮助用于临床脊柱骨修复或再生的组织工程医疗器械产品的临床前研究和开发。本标准不排斥其他合适的临床前评价方法。

4.2 本标准包含对动物模型、手术考虑因素、组织处理以及组织样本定性和定量分析的说明。动物模型使用一系列品种,包括大鼠、兔、犬、山羊、猪、绵羊和非人灵长类动物。观察指标包括基于X射线成像、组织学、CT图像的体内评价,以及组织学分析和力学性能测试等修复结果的体外评价。

4.3 动物模型的结果不能完全预测人体使用的结果。因此,还应当就应用于人体的潜在适用性进行谨慎解读。

5 动物模型

5.1 概述

本部分说明了确定合适动物模型和融合部位时宜考虑的因素。

5.2 缺损的考虑因素

5.2.1 人体脊柱损伤的发生率较高,脊柱融合术用于稳定脊柱,缓解与骨性狭窄有关的神经损害,或治疗退行性椎间盘疾病。建立动物脊柱损伤模型,可以用来评价脊柱骨的修复和/或再生。

5.2.2 可以通过手术方法在椎间和脊柱后外侧位置造成脊柱损伤不稳的模型。

5.2.3 动物大小和体重、解剖特点与行走步态等因素可影响脊柱损伤部位动力学、活动范围和机械受力,这些因素在动物种属间存在显著差异。这些因素影响骨骼的构架和结构,对于骨损伤或骨病变的结果起到重要作用。因此,宜详细考虑适合组织工程医疗器械产品研究阶段的动物模型。动物模型选择及其结果相关性的说明可参见附录A表A.1。

5.2.4 研究表明,机械载荷会影响骨修复。间歇性的液体静压力和承重应力在调控骨的发育和维持,以及骨的退行性病变方面起到重要作用。机械载荷的大小和持续时间对植入物和周围正常骨的影响随解剖学部位的不同而变化。

5.2.5 建议选择合适的动物和具有足够大尺寸的解剖学位置,以充分研究并优化构想、设计、尺寸,以及用于人类手术的配套器械,尤其是在开发的后期。

5.2.6 椎间手术通常要求采用某种固定方法,典型的是使用一些具有承重能力的椎间植入物。因为受

已存在的、能够提供支撑的脊柱椎间融合装置以及合适的固定器械的尺寸限制,如脊柱棒、板和/或螺钉,大动物对于研究椎间位置的修复效果可能更加合适。

5.2.7 椎弓根钉棒结构的使用在文献中差别很大,该差别取决于多种因素,包括手术造成脊柱不稳定的程度、研究者所希望模拟人临床状况的相似程度。由于在动物模型中通常无需固定,因此,就大动物模型结果对人类的预测性而言,宜考虑到植入物设计差别这一因素。

5.2.8 对于器械而言,无论使用椎间融合器械还是椎弓根螺钉棒系统,都各有利弊。优点在于手术操作更加近似于模拟人的临床手术;缺点在于研究成本、动物处置以及手术时间的增加。器械的使用必须在所期望的研究结果和特定动物模型的缺损愈合率(可与人缺损愈合率比较)之间取得平衡。

5.2.9 每项研究宜纳入对照组,被广泛接受的标准处置方法和材料可以作为对照,通常以自体移植物作为阳性对照,或以假手术作为阴性对照,以确认动物模型结果具有可接受的一致性反应。同种异体移植物也可以作为动物实验中使用的一种选择,其中供体的材料是来自于基因上的同一种属,例如纯合子裸大鼠(rnu/rnu)。如果测试的产品是由不同组分(例如,细胞和基质)组合而成的,在可能或适当的情况下,宜增加设置单独组分的对照组进行测试。如果一旦该模型数据翔实并被认为是“通过验证的”,就可以考虑使用历史数据(来源于发表的文献或使用完全相同的“通过验证的”模型进行的实验室研究)来代替实际的对照组动物,以便节约动物数量,除非这会影响到实验的目的。例如,在关键的临床前概念验证研究中,设置同期对照组是很有必要的。

5.2.10 为了筛选材料,最好采用小型动物(大鼠、兔),因为相对成本较低,且有相当数量的文献支持后外侧脊柱骨融合评价中使用它们。

5.2.11 因为受用于支撑的脊柱椎间融合器以及合适的固定器械的尺寸限制,如脊柱棒、板和/或螺钉,大动物对于研究椎间位置的修复效果可能更加合适。

5.2.12 在一些组织工程医疗器械产品中,某些组分的效应取决于特定的剂量范围。在动物模型中,这类组分的剂量范围宜适合于该动物模型使用。一般而言,较大的动物需按适当比例调节所需组分的剂量。非人灵长类动物可能是以剂量为研究目标的,适于选择人类临床剂量范围的动物模型。

5.2.13 无论如何,所有动物模型都有其固有的局限性,在可能的情况下宜了解这些局限性。不足可能包括多种因素,如骨愈合的速度比在人体上观察到的更快,所以只能植入相对少量的材料;这些模型没有反应人体可能存在的病理因素(年龄、骨质疏松、软组织损伤等)或者有害的系统性因素(类固醇、营养不良、吸烟等)。同时,也要考虑四肢动物与双足人类的不同载荷环境。对于一些新的使用方法和/或新材料而言,人体临床数据仍然是必不可少的。

5.3 处置

5.3.1 将植入物置于跳跃和奔跑所导致的极端或多变的机械力下,会导致观察指标的变化性增加。

5.3.2 对使用固定器械和无固定器械的模型,宜充分考虑结果的潜在差别。

5.4 染色体性别

5.4.1 由于在软骨和骨代谢及再生循环中类固醇的影响,宜考虑染色体性别的选择,不宜使用哺乳期的动物。对于一些研究而言,可能会使用年长或切除卵巢的雌性动物(尤其是大鼠)来模拟骨质疏松的情形。

5.4.2 建议一组实验动物具有相同染色体性别,并予以报告。研究人员要意识可能的性别差异,采取具有合适统计效力的试验设计。

5.5 年龄

5.5.1 在生长过程中,骨骼在新陈代谢和重塑时一直发生着动态的变化。由于这些生理过程对组织修复的影响,应使用骨骼发育成熟的动物。实验动物骨髓生长面已经融合。不同动物种属之间的骨骼成

熟度不同,必要时可以通过影像学进行确定。

5.5.2 年长的动物骨质缺乏的可能性较大,修复骨缺损的能力下降。如果对于预期的评价而言,特定条件被认为是重要的,那么应使用适当的动物模型。

5.5.3 间充质干细胞池,生长因子响应性和细胞的新陈代谢活性通常随着年龄的增长而下降。因此,依赖于自体细胞数量和活性的修复过程在年长动物身上可能受到一定程度的影响。

5.6 饮食

一般而言,研究是在常规饮食条件下的健康动物身上开展的。然而,添加氟化物,以及剥夺维生素D和/或钙来模拟特定骨骼疾病的情形也见诸报道。在预期用于治疗患有可能影响骨修复的全身性疾病患者时,应适当采用模拟疾病或状况的动物模型。

5.7 研究时限

5.7.1 研究的时长取决于组织工程医疗器械产品开发的阶段、使用的物种、缺损的尺寸,以及植入物的组成和设计。

5.7.2 小型动物(大鼠、兔)的短期研究平均可以短于12周,长期研究为12周~24周或更长时间。大型动物(犬、猪、绵羊、山羊、非人灵长动物)的短期研究平均可以少于6个月,而长期研究为6个月乃至更长时间。

5.7.3 小型动物缺损模型,5周~12周的研究可提供关于植入物存留时间和固定情况,以及修复类型的信息。

5.7.4 大型动物模型8周~12周的研究仅提供有关生物相容性、早期细胞响应性,以及缺损中植入物存留状况等信息。

5.7.5 对于大动物而言,通常需要3个月以上的研究周期,检测组织学和生物化学等指标,来获得可信的骨修复或再生的结果。

5.7.6 根据研究目的,建议设置多个试验组,在缺损完全愈合前进行多个时点的评价。这在将一种新材料与标准材料(如自体移植)进行比较时,各处置组间的差别可能暂时达到最大化,然后随着时间而降低。一般而言,有必要使研究达到研究预期和研究终点,并考虑统计学效力。

5.8 动物数量

如果可以,建议每组使用具有统计意义数量的动物。需要的数量取决于所使用动物的内在变异性、将要实施的外科手术的一致性、评价方法的准确性、研究期间动物的损耗率,以及用来分析数据的统计方法。另一个重要因素是研究的目的(例如,相对于空白缺损的可行性/有效性比较,或不同结构的比较),以及处置措施的可变性(例如,装载细胞和/或因子,植入物尺寸)。如果模型已经明确建立(文献或来自初步研究的结果),每个试验组的规模可以由现有数据来确定。对于初步研究而言,每组6只~8只动物的组群规模对于以组织学和力学测试的评价方法而言是比较合适的。

5.9 大鼠后外侧脊柱模型

5.9.1 大鼠是早期研发中最常用的动物之一,这是由于其相对低的成本、相对小的居住空间,以及容易饲养。SD大鼠和无胸腺裸鼠通常被用来进行结果评价,后者在用人源材料(如脱矿骨产品)进行融合手术时更为理想。如果使用自体移植或合成生物材料,可以使用胸腺正常的SD大鼠。

5.9.2 由手术构建的脊柱缺损典型部位在腰椎L4~L5节段。

5.10 兔后外侧脊柱模型

5.10.1 兔是最常用的脊柱后外侧融合评价动物模型,因为一系列因素(成本、模型验证工作等),以及

自发性骨不连的发生率与人类近似。

5.10.2 选择具有闭合生长板的成年兔(周龄大约超过 20 周)。

5.10.3 由手术构建的脊柱缺损典型部位在腰椎 L4~L5 或 L5~L6 节段。

5.11 犬后外侧脊柱模型

5.11.1 中等大小的混血犬(例如,平均 10 kg~20 kg)以及猎犬等犬类被用于后外侧脊柱模型。

5.11.2 由手术构建的脊柱缺损典型部位在腰椎 L2~L3、L3~L4、L4~L5 或 L5~L6 节段中的一段或多段。

5.11.3 平均约 2 g~3 g 或 15 cm³ 待研究的植入材料被放置在手术部位两侧。

5.12 犬椎间脊柱模型

5.12.1 中等尺寸混血犬(例如,平均 10 kg~15 kg)以及猎犬等犬类被用于椎间脊柱模型,大多数位于颈椎。

5.12.2 由手术构建的脊柱缺损典型部位在颈椎 C3~C4 和 C5~C6 节段中的一段或多段。

5.12.3 所选节段的椎间盘切除时保留后纵韧带完好。

5.12.4 使用刮匙和高速钻将相对应的脊椎软骨终板刮干净。

5.12.5 应仔细地清除出一个空间,以便植入物的插入和放置(假设为嵌入型的植入物)。

5.12.6 椎间融合器用待评价的组织工程医疗器械产品填满。

5.12.7 用手指压或轻轻敲击,将待评价的椎间融合器插入。

5.12.8 椎间融合器被放置在接触相对应骨皮质的位置。

5.13 绵羊后外侧脊柱模型

5.13.1 绵羊是后外侧脊柱融合研究常用的大型动物种类。

5.13.2 由手术构建的脊柱缺损典型部位在腰椎 L2~L3、L3~L4、L4~L5 或 L5~L6 节段中的一段或多段。

5.13.3 如果有阳性作对照组,可以每侧取 10 cm³ 自体松质骨用于手术(核实大小)。

5.13.4 去除手术节段的双侧横突皮质。

5.13.5 试验材料和对照材料沿着去除皮质的横突表面及其横突之间的“沟槽”进行放置。

5.13.6 可选择经椎弓根螺钉固定系统用于固定。

5.14 绵羊椎间脊柱模型

5.14.1 绵羊是椎间脊柱融合研究常用的大型动物种类。

5.14.2 由手术构建的脊柱缺损典型部位在腰椎 L2~L3 或 L4~L5 节段,或者颈椎 C2~C3、C3~C4、C4~C5 或 C5~C6 节段中的一段或多段。

5.14.3 椎间融合器填入合适的骨移植材料,植入被融合的两个椎间隙中。

5.14.4 腰椎融合部位可选择用单侧放置的椎弓根螺钉和连接棒进行固定。

注:宜从试验实际考虑选择适合的内固定系统。

5.15 山羊后外侧脊柱模型

山羊不是后外侧脊柱融合研究所用的典型大型动物种类。它们被用于在单个横突位置评价各种骨移植材料,或者研究后路构造的力学。

5.16 山羊椎间脊柱模型

5.16.1 山羊是椎间脊柱融合研究常用的大型动物种类。

5.16.2 与绵羊相比,山羊更易于与人互动,从而更便于操作。

5.16.3 在纳入实验组群之前,山羊应当通过血液测试进行山羊脑炎的筛选。

5.16.4 由手术构建的脊柱缺损典型部位在腰椎 L2~L3、L3~L4、L4~L5 或 L5~L6 节段,或者颈椎 C2~C3、C3~C4、C4~C5 或 C5~C6 节段中的一段或多段。

5.16.5 椎间融合器填入合适的骨移植材料,植入被融合的第一个椎间隙中。

5.16.6 腰椎融合部位可选择用单侧放置的椎弓根螺钉和连接棒进行固定。

注:宜从试验实际考虑选择适合的内固定系统。

5.17 猪后外侧脊柱模型

5.17.1 猪已被用于后外侧脊柱模型,尽管不像其他大动物模型一样频繁出现在文献中。

5.17.2 由手术构建的脊柱缺损典型部位在腰椎 L2~L3、L3~L4、L4~L5 或 L5~L6 节段中的一段或多段。

5.17.3 如果用作对照组,可以每侧取 4 g~8 g 自体松质骨。

5.17.4 去除手术节段的两侧横突皮质。

5.17.5 试验材料和对照材料沿着去除皮质的横突表面及其横突之间的“沟槽”进行放置。

5.17.6 可选择使用经椎弓根螺钉固定系统用于固定。

5.18 猪椎间脊柱模型

5.18.1 猪已被用于椎间脊柱模型,尽管不像其他大动物模型一样频繁出现在文献中。

5.18.2 由手术构建的脊柱缺损典型部位在腰椎 L2~L3、L3~L4、L4~L5 或 L6~L7 节段,或者颈椎 C2~C3、C3~C4、C4~C5 或 C5~C6 节段中的一段或多段。猪的 C1~C2 与人体 C1~C2 解剖结构十分相似,是研究人体寰枢椎融合术的良好动物模型。

5.18.3 椎间融合器填入合适的骨移植材料,植入每个被融合的椎间隙中。

5.18.4 腰椎融合部位可选择用单侧放置的椎弓根螺钉和连接棒进行固定。

注:宜从试验实际考虑选择适合的内固定系统。

5.19 非人灵长类动物后外侧脊柱模型

5.19.1 非人灵长类动物已被用于后外侧脊柱模型。

5.19.2 由手术构建的脊柱缺损典型部位在腰椎 L4~L5 节段。

5.19.3 如果用作对照组,可以每侧取 4 g 自体松质骨。

5.19.4 去除手术节段的两侧横突皮质。

5.19.5 试验材料和对照材料沿着去除皮质的横突表面及其横突之间的“沟槽”进行放置。

5.20 非人灵长类动物椎间模型

5.20.1 非人灵长类动物已被用于椎间脊柱模型。

5.20.2 由手术构建的脊柱缺损典型部位在腰椎 L2~L3、L3~L4、L5~L6 或 L7~S1 节段中的一段或多段。

5.20.3 椎间融合器填入合适的骨移植材料,植入每个被融合的椎间隙中。

6 对脊柱融合位点的考虑

6.1 本标准关注脊柱的椎间和后外侧融合位点。因此,未描述动物的所有位点。

6.2 宜考虑包括手术入路和植入物固定两个方面的外科手术难度。

6.3 应考虑外科手术对于临床患者的可行性程度。

7 试验方法

7.1 植入物的准备

7.1.1 植入动物体内的所有材料都应当经过生物相容性的验证。植入物的各组成成分可以进行灭菌、通过无菌制备,或通过已知对植入物组成成分和功能而言可接受的方法进行终点灭菌。

7.1.2 应取有代表性的试验样品接受初始污染菌或无菌测试。

7.1.3 应按 GB/T 16886.1 的要求进行生物学评价。对可吸收生物材料的相容性宜参考 YY/T 1576 进行进一步评价。

7.2 缺损的制造

7.2.1 缺损应采用标准的或可重复的方式进行建立。

7.2.2 应考虑模板或其他丈量工具,以便于准备同样尺寸的缺损。

7.2.3 一项研究中所有动物的缺损应采用同一类工具或器械进行建立。

7.3 待测试组织工程医疗产品的植入和固定

7.3.1 待测试产品应采用标准及可重复的方式进行植入。

7.3.2 应注意确保周围骨没有被过度损伤,并且产品与缺损的接触面积尽可能大。

7.3.3 如果需要,缺损应采用标准和可重复的方式进行固定。

7.4 术后恢复和饲养

7.4.1 术后恢复条件应减少融合区受压迫和过度运动的可能性。对于绵羊和山羊而言,术后恢复推荐圈养 2 d~3 d,可减少过大活动范围。

7.4.2 应经常观察动物,并且详细记录观察结果,以保证动物良好的健康和身体状况。

7.4.3 在将动物放回大组或群体之前,兽医应证明动物的健康状况。

7.5 生命周期

7.5.1 研究中应酌情使用 X 射线成像来评价植入物的放置情况。

7.5.2 术后,动物身体状态恢复之后,大动物应饲养在有防护的畜栏里至少 9 d。之后,动物可以继续留在有防护的畜栏里,或者放归组群之中。

7.5.3 应有合格兽医对动物进行例行检查,以发现任何明显的异常以及不适的征兆。

7.5.4 应根据研究目标制定实验动物存活周期。典型地,选择一个较早的时间点(例如,检查早期愈合效果,包括如愈合的加速)和 1 个~2 个较晚的时间点(例如,在预期完全愈合或者接近完全愈合的时候)。

7.6 尸体剖检

7.6.1 动物应根据适用及本地法令认可的方法,以符合人道的方式处死。

7.6.2 植入部位应随周围软骨和骨一同摘除。

7.6.3 取回的组织应放置在符合后续检测[例如,进行组织学(脱钙石蜡包埋、非脱钙塑料包埋)、生物化学或力学测试]要求的保存溶液里。

8 评价和结果

8.1 组织学

8.1.1 组织学切片和染色

应使用组织切片来评价融合部位组织再生或修复的数量和质量。应获取连续组织切片,并采用一定方式染色,以便评价组织的质量,并检测钙化的组织。标准的染色包括:苏木精/伊红、甲苯胺蓝,或者改良的三色染色,以及其他方法。使用脱钙和非脱钙切片时,宜考虑不同的染色方法。

8.1.2 显微镜分析和评分

8.1.2.1 应使用典型的组织病理学指标对组织切片进行不良组织反应的分析。

8.1.2.2 对于组织工程医疗器械产品的性能评价,应采用评分系统来评价以下方面,包括但不限于:缺损部位新骨生成(矿化/非矿化)、骨移植物的重吸收、皮质的重建、松质骨的变化,以及脊柱融合等。此外,应评价局部纤维结缔组织的炎症反应。

8.1.2.3 可以利用组织形态分析来测量组织学参数,包括但不限于:组织量、板层骨(面积,%)、骨膜纤维化(面积,%)、髓质纤维化(面积,%),以及细胞(数量,平均值/视场)。

8.1.2.4 组织切片应保证包括整个缺损部位,以及缺损周围的组织,并得到评价。

8.1.2.5 观察周期少于6个月的大型动物和小于12周的小型动物试验未必能反映长期的结果,因为生化成分以及修复组织的组成结构可能随时间发生改变。

8.1.2.6 短期组织学评价可以被用于筛选和优化。长期评价应基于组织学和力学测量。

8.2 X射线成像

8.2.1 X射线成像对于评估试验周期内,以及试验终点的新骨形成的数量和质量而言是重要的。

8.2.2 典型地,应当在两个正交面拍摄X射线成像片,以便同轴度的评价并获得类三维视图(例如,前后位及侧位)。

8.2.3 影像学愈合可作为终止研究的决定因素之一。

8.2.4 已经有多种X射线成像评分体系发表。应针对动物种属规定评分体系。

8.2.5 在X射线成像中包含金属楔形物可以有助于使X射线成像标准化。

8.2.6 不透射线的植入物和固定材料可能会影响从X射线成像对愈合进行评价的能力。

8.2.7 X射线成像平片被认为不足以明确地辨认融合或假关节,宜与其他方法结合来确认融合。

8.3 计算机断层摄影

8.3.1 计算机断层摄影(CT)近年来已经发展为一种非常有用的评价工具,可以对骨标本进行骨再生的3D成像,以及用于监测随时间变化的体内骨再生。

8.3.2 CT影像评价骨(矿化组织)面积对于修正力学测试结果的计算和解释也是非常有用的。

8.3.3 CT分析最大的挑战是设定合适的边界,将植入物从缺损新生成的骨中分离出来。

8.3.4 应使用合适的对照、校准和扫描参数(能量密度、整合时间,等等)来确保研究结果内在的一致性。

8.3.5 当要区分融合与假关节时,CT结果应通过组织学、标本手工检查或力学测试来验证。

8.4 显微断层摄影

8.4.1 显微断层摄影,或显微CT,是使用X射线来建立3D物体的截面,并可重建实体模型,而不毁坏

原始模型。术语“显微”用于表明断层的像素尺寸在微米级别。用于较小物体建模的扫描装置与人用的相比在设计上要小很多。显微 CT 扫描较常规 CT 扫描更加聚焦,意味着它产生相当于千分之一毫米精细的细节。因而它具有常规 CT 扫描两到三千倍的分辨率。

8.4.2 显微断层摄影分析可以被用于立体渲染评价,以及用于图像分割。与 CT 相似,显微 CT 影像来评价骨(矿化组织)面积对于修正力学测试结果的计算和解释也是非常有用的。

8.4.3 应使用合适的对照、校准和扫描参数(能量密度、整合时间等)来确保研究结果内在的一致性。

8.4.4 当要区分融合与假关节时,显微 CT 结果应通过组织学、标本手工检查或力学测试来验证。

8.5 修复组织的力学测试

8.5.1 通常在解剖后,取样进行融合部位的力学测试。如果观察到了融合,在分离脊柱标本时必须非常小心。样品准备可能包括部分包埋到树脂块中,以便在固定装置上进行适当的安装。

8.5.2 可进行手工检查,作为对脊柱融合的标准非破坏性测试。

8.5.3 要求记录特定的测试装置、力学传感器分辨率、载荷限制、载荷概况以及其他测试参数。

8.5.4 典型的非破坏性测试方案包括确定全局和局部关节活动度(ROM)和刚度。测试通常在有载荷或位移的情况下进行。

8.5.5 对于后外侧融合,典型的破坏性测试包括拉伸试验和扭曲强度测试;对于椎间融合,典型的破坏性测试包括动态循环载荷致破坏的测试。

8.5.6 由于粘弹效应,要考虑静态测试所采用的测试速度,其应低于测试中合适的长度变化百分数,例如有报道采用每分钟 0.5% 的应变。

8.5.7 从典型的应力-应变曲线,可以计算强度(最大扭矩)、最大力、刚度,以及致破坏的总能量。对于扭曲测试,要报告破坏时的角度。对于循环负载测试,要报告负载的频率和振幅,以及致破坏的循环次数。

8.5.8 建议检测并报告破坏发生时断裂的位置(在新生骨组织里或穿过其中,或者在缺损之外的原有骨组织)。为此,台式 X 射线标本成像系统可以用作研究工具。

9 分析

对单个评价指标评分,以及分级评价体系总评分,应计算其平均值和标准差。Fisher 精确检验、卡方检验,或 Kruskal-Wallis 检验可以用来分析不同组别评分之间的差异。

附 录 A
(资料性附录)

脊柱融合临床前模型中常用动物模型参数及用途

表 A.1 脊柱融合临床前模型中常用动物模型参数和用途

模型	缺损位置	使用器械	持续时间	典型评价方法	相关性				
					最终材料测试	对比性能数据	力学性能研究	筛选	安全性研究
大动物(非人灵长动物、犬、绵羊、山羊)	后外侧	是	长期	组织学,X射线成像,CT,力学(手工检查)	√ ^a	√	× ^b	×	√
大动物(非人灵长动物、犬、绵羊、山羊)	椎间	是	长期	力学,组织学,CT	√	√	×	×	√
大动物(非人灵长动物、犬、绵羊、山羊)	后外侧	否	长期	组织学,X射线成像,CT,力学(手工检查)	√	√	×	×	√
大动物(非人灵长动物、犬、绵羊、山羊)	后外侧	是	短期	组织学,X射线成像,CT,力学(手工检查)	√	√	×	×	√
大动物(非人灵长动物、犬、绵羊、山羊)	椎间	是	短期	力学,组织学,CT	√	√	×	×	√
小动物(兔、大鼠)	后外侧	否	长期	组织学, Micro-CT,力学(手工检查)	√	√	√	√	√
小动物(兔、大鼠)	后外侧	否	短期	组织学, Micro-CT,力学(手工检查)	√	√	√	√	√
注:临床效果只能通过人体临床经验来确定。没有动物模型经证实能够预测实际临床效果。									
^a √表示可用于此目的。 ^b ×表示不可用于此目的。									

参 考 文 献

- [1] YY/T 1576—2017 组织工程医疗器械产品 可吸收生物材料植入试验
 - [2] ASTM F2884—2012 Standard Guide for Pre-clinical in vivo Evaluation of Spinal Fusion
-

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
组织工程医疗器械产品
骨 用于脊柱融合的外科植入物的
骨修复或再生评价试验指南

YY/T 1598—2018

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)

网址 www.spc.net.cn

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238

读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

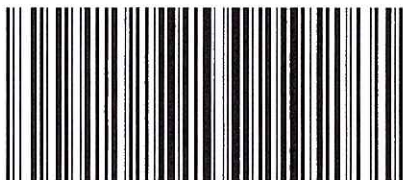
*

开本 880×1230 1/16 印张 1 字数 24 千字
2018年6月第一版 2018年6月第一次印刷

*

书号: 155066·2-32542 定价 24.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107



YY/T 1598—2018