

《可降解镁金属骨科植入物植入后局部降解、成骨与组织反应的评价方法》标准的编制说明

一、工作简况（包括任务来源、起草工作组单位、主要工作过程、团体标准主要起草人及其所做的工作等）

（一）任务来源

本标准制定任务源于中国生物材料学会 2019 年度第 II 批团体标准立项项目，由上海市科委标准项目（18DZ2201500）支撑。

（二）标准的起草单位及起草人

本标准起草单位：上海交通大学医学院附属第九人民医院、北京大学口腔医学院

本标准主要起草人：孙皎、刘昕、韩建民、陆华、郭传瑛，隋佰延、俞懿强、邱天成

（三）工作过程

接到标准制定任务后，依照国家有关规定及中国生物材料学会团体标准管理办法，标准起草单位严格按照相关要求及进度安排组织实施，在标准项目工作组领导下成立了标准制定工作组。在标准草案编制工作过程中，标准制定工作组通过查阅文献，参考相关国家标准、行业标准，结合可降解镁金属骨科植入物植入后局部降解、成骨与组织反应的实验数据为依据，并在与本团体标准有关的科研、生产、使用、管理单位进行充分沟通的基础上，起草制定了本团体标准。

二、标准的编制原则和确定标准的主要内容的论据（确定学会团体标准主要技术内容（如技术指标、参数等）的论据（包括试验、统计数据）。

按照GB/T 1.1—2020的规则制定本文件。

（一）本标准起草背景

可降解镁金属骨科植入物材料因其具有可降解性、弹性模量与人体骨相近、镁元素为人体必需元素等优势逐渐受到广泛关注，且已被誉为“革命性的金属生物材料”，有望解决当前骨植入金属材料存在的某些不足。然而，截至目前，我国尚无可降解镁金属骨科植入物材料被批准上市。其中原因之一，在于可降解镁金属骨科植入物材料（不同于传统的金属材料）具有特殊的降解行为，该特性会对局部组织反应，以及降解与成骨的适配性造成特殊影响，目前国内外尚缺乏适

用的临床前的评价技术和方法,这已成为制约可降解镁金属骨科植入物材料进入临床应用的瓶颈。若能建立一套科学、定量且针对可降解镁金属骨科植入物植入后局部降解、成骨与组织反应的评价方法,不仅能加速推进该类医疗器械产品的临床转化进程,满足临床应用的需求,还能减轻患者痛苦(避免传统材料需要二次手术),减少医疗费用,提高修复效果,具有重要的科学意义和应用价值。

(二) 本标准的适用范围

本标准规定了可降解镁金属骨科植入物材料植入骨组织后,对材料局部降解性能、成骨性能及组织反应进行评价的试验方法。本标准适用于可降解镁金属骨科植入物植入后局部降解、成骨与组织反应的评价,不适用于全身毒性反应的评价。

(三) 本标准的主要内容的论据

1. 试验样品选择与植入部位

可降解镁金属骨科植入物材料是一种预期用于骨修复或骨植入的镁基可降解金属材料,主要包括纯镁和镁合金两大类,因此,本标准选择高纯镁及镁合金(如Mg-1Ca)作为代表性试验样品研究其降解、成骨性能与组织反应。以兔子的胫骨为植入部位。

2. 降解与成骨性能定性与定量分析方法确定

在光学显微镜下,观察植入部位植入物是否发生降解和新骨生成,观察、描述新骨的成熟度(包括编织骨、板层骨、骨髓等)。采用图像分析系统对各组切片进行组织学定量分析,其中红色代表骨组织,蓝色代表纤维结缔组织,黑色代表剩余材料。组织学定量分析方法参考中华人民共和国医药行业标准(YY/T0511-2009),应用Image-Pro Plus 6.0软件分别测量植入物在组织内残留的横截面面积(RMV),植入物横截面内所形成的新骨总面积(NBFV)。根据以下公式计算植入物降解率(degradation rate, DR), $DR(\%) = (1 - RMV/IMV) \times 100\%;$ 新骨生成率(Rate of new bone formation, RNBF): $RNBF (\%) = NBFV/ IMV \times 100\%;$ 注:植入物初始量(initial material volume (IMV) 为植入物植入前的横截面面积。

主要结果如下:

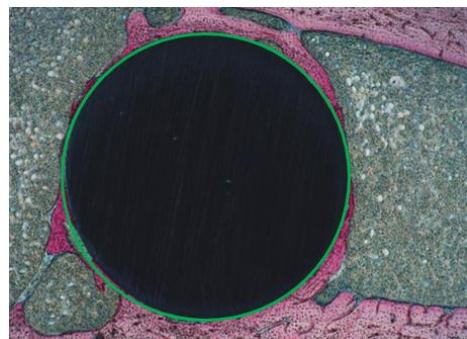


图1. 术后12W, 钛合金(未降解材料)

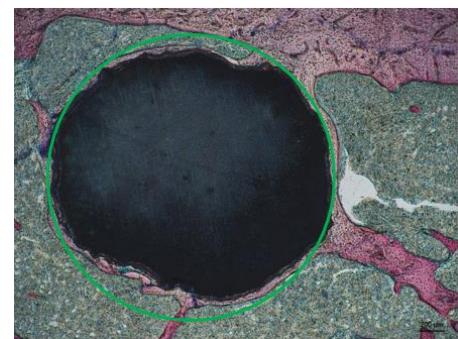


图2. 术后12W, 纯镁(降解材料)

2.1 VG 组织病理学定性分析

纯镁组切片中可见4w时植入体横截面较圆整。12w时, 植入体外围可见不均匀降解, 产气形成的气腔较多, 周围有新生骨。26w时植入体周围矿化骨面积、新生骨增多, 见图1。Mg-1Ca合金组切片中可见4w时植入体横截面较圆整, 周边形成的气腔较多。12w时, 植入体外围可见不均匀降解, 形成的气腔范围大而多, 周围有新生骨。26w时植入体外围可见不均匀降解, 且植入体周围形成的气腔更多, 局部累及范围大于纯镁组。周围矿化骨的面积和新生骨增多, 见图2。



图3 纯镁骨植入后4w, 12w, 26w的组织病理学表现(20×)

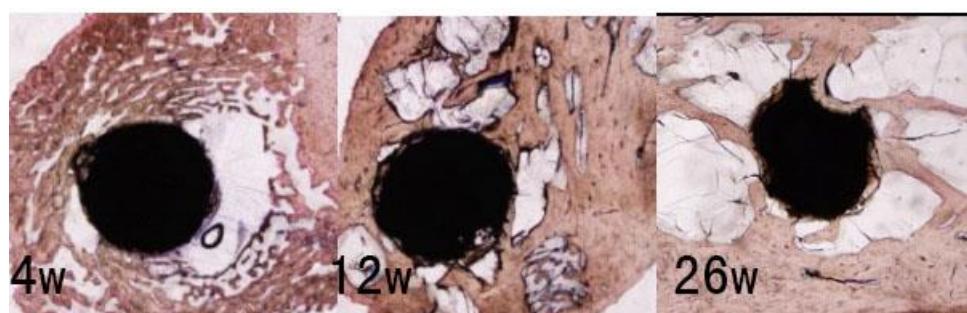


图3 Mg-1Ca合金骨植入后4w, 12w, 26w的组织病理学表现(20×)

2.2 材料降解率与新骨生成率

根据公式计算得出: 4w 时两组材料均发生降解, 其中纯镁的降解率是 (5.7 \pm 3.0) %, 而 Mg-1Ca 合金的降解率是 (8.7 \pm 2.2) %; 到 26w 时纯镁组的材料降解率为 (17.8 \pm 3.8) %, 而 Mg-1Ca 合金组为 (25.6 \pm 10.5) %; 与各组 4w 时的材料降解率相比, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 结果见图 3。而新骨生成率结果显示, 两组材料在 12w、26w 时的新骨生成率均明显增加, 其中 26w 与 4w 时的新骨生成率之间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 结果见图 4。同时, 比较 2 组材料之间的降解率与新骨生成率后发现, 在 4w、12w 和 26w 的不同周期, 2 组材料之间均没有统计学差异 ($P > 0.05$)。我们的实验结果提示本试验方法能很好的展示纯镁及镁合金的降解与成骨性能的一致性, 实验结果可靠, 该方法能用于推广应用。

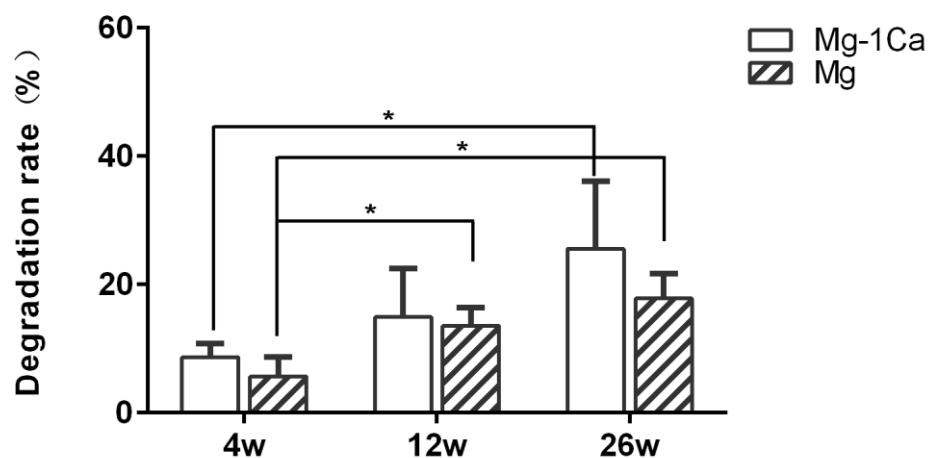


图3 纯镁和Mg-1Ca合金植入后4w, 12w, 26w的材料降解率

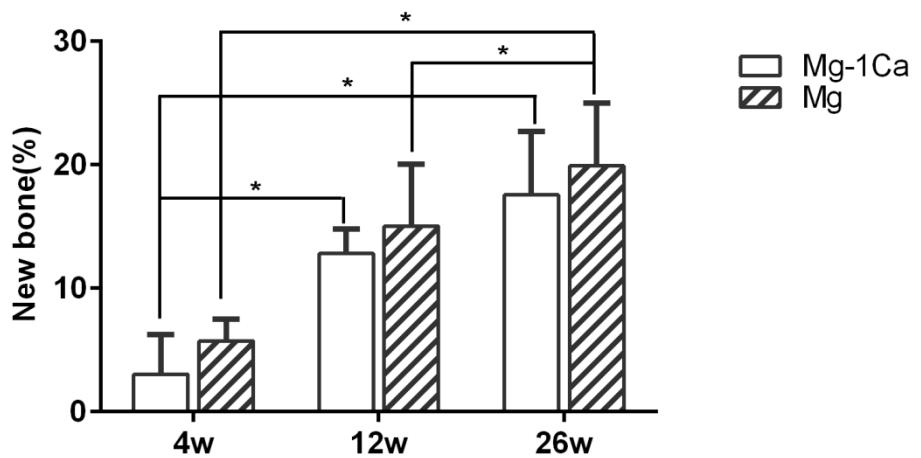


图4 纯镁和Mg-1Ca合金骨植入后4w, 12w, 26w的新骨生成百分率 (%)

3. 局部组织反应分析指标的确定

组织病理学观察结果显示(图5): 纯镁组及Mg-1Ca合金组的表现较一致, 2组材料之间未见明显差异。各植入时期均发现, 2组材料植入处的周围骨组织中均出现明显的气腔; 4w时, 纤维囊壁薄, 其间见少量中性粒细胞、淋巴细胞浸润, 少量植入点可见巨噬细胞; 见少量毛细血管。12w时材料植入处基本未见炎症细胞浸润; 纤维囊壁较薄, 见极少量毛细血管; 材料植入处周围出现较多的新生骨, 包绕着气腔。26w时材料植入处未见炎症细胞; 纤维囊壁极薄, 未见毛细血管; 部分切片见脂肪组织增生; 材料植入部位周围新生骨的数量明显增多。提示可降解镁及镁合金在分析局部组织反应时除了常规的细胞及组织评分指标, 还应关注材料植入周围组织中气腔形成情况, 这主要由于镁及镁合金降解产氢气所致。

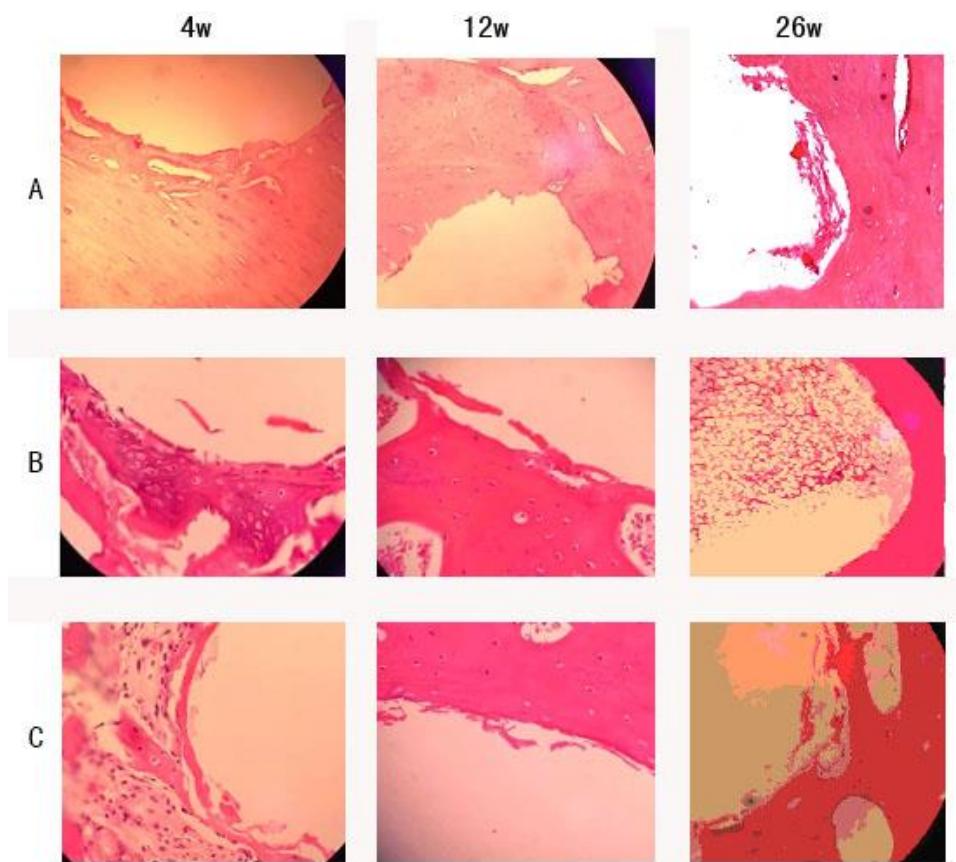


图5 纯镁和Mg-1Ca合金骨植入后4w, 12w, 26w的局部组织反应

4. 影像学分析方法的确定

采用微型计算机断层扫描(mirco-CT)影像学检查分析镁合金植入物的三

维降解情况，采用80kV电压、500 μ A电流和1500ms曝光时间获得图像，有效像素尺寸11.2微米，结果如图5所示。

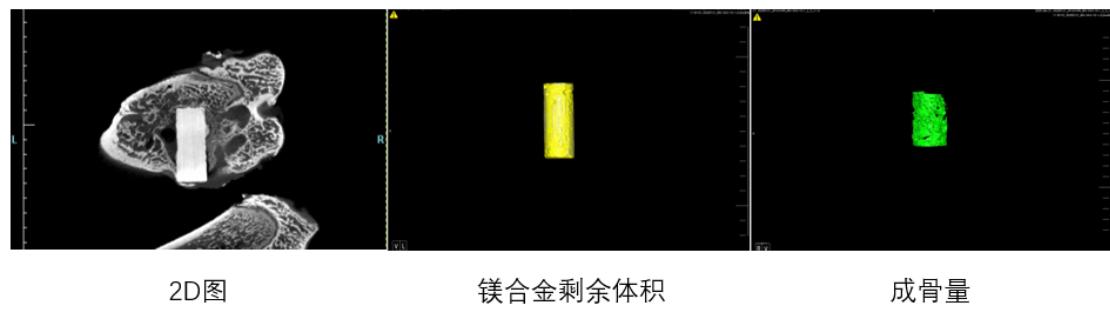


图5 纯镁植入后4w micro CT 分析

三、主要试验（验证）的分析、综述报告，技术经济论证，预期的经济效果；

本文件对医用镁基骨修复材料植入后局部降解、成骨与组织反应的评价能建立适宜的标准方法,可以广泛应用于可降解镁及镁合金材料的产品开发,加速其临床转化的过程。

四、采用国际标准的程度及水平的简要说明；

无

五、与有关的现行法律、法规和强制性标准的关系；

本标准与有关的现行法律、法规和强制性标准无交叉。

六、重大分歧意见的处理经过和依据；

无

七、其它应予说明的事项。

无