

标准编制说明

一、任务来源及背景

按照国家药品监督管理局办公厅《国家药监局综合司关于印发 2019 年医疗器械行业标准制修订项目计划的通知》（药监综械注〔2019〕23 号）的有关规定和要求，国家药品监督管理局标准计划项目《组织工程医疗器械产品 生物活性陶瓷 多孔材料中细胞迁移的测量方法》（项目编号：N2019087-ZJY）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/TC110/SC3）归口，标准起草单位是四川大学（四川医疗器械生物材料和制品检验中心），中国食品药品检定研究院。

二、制定标准的必要性和意义。

细胞迁移能力，作为“骨再生性质”的指标之一，是多孔生物材料（包括生物活性陶瓷）的首要 and 最重要的性能。在多孔生物材料及其周围环境中，如果没有细胞迁移，就不会发生细胞增殖、分化以及组织形成和组织成熟。目前有两种方法测试细胞迁移能力：一种是将细胞悬液滴到多孔材料表面，这种方法测试了细胞悬液在重力作用下的穿透能力；另一种是将多孔材料加到细胞悬液中通过摇晃驱使细胞进入材料中。这两种方法只能检测细胞的穿透和滞留能力，但是不能模拟细胞在体内的迁移情况。本标准旨在提出一种可量化且模拟细胞在体内行为的方法来检测多孔生物活性陶瓷的细胞迁移能力，本标准的制定有利于对生物活性多孔材料的骨缺损修复能力作进一步的评价，从而保证我国相关产品水平与国际保持同步，有利于打破国际贸易壁垒，增强我国相关产品的技术竞争力，促进相关产业的发展。

三、主要起草验证过程

本标准在预研的基础上于 2018 年 2 月开始对 ISO/DIS 19090 进行了认真的翻译和核对，并查阅了大量的国内外相关文献，结合国内多孔材料细胞迁移能力测试的现状，完成草案初稿。于 2018 年 5 月对标准草案中规定的方法的可行性进行了初次验证和复试。2018 年 7 月，ISO 19090:2018 正式版发布后，我们再次对翻译稿和标准草案进行了修正。2019 年 3 月获得立项批复。2019 年 4 月 1 日，组织工程医疗器械产品分技术委员会秘书处组织召开医疗器械标准草案（工作组讨论稿）研讨会，会议上起草小组对标准草案内容进行逐字逐句的研讨，根据讨论意见整理出会议纪要，对草案再次进行修订，同时拟定了草案验证方案，开启验证

工作。2019 年 6 月完成了验证实验。在多次实验分析和验证的基础上，完善了标准草案，形成“征求意见稿”，于 2019 年 7 月发出征求意见稿，向社会广泛征求意见。

四、标准编制原则和依据

本标准的制定贯彻了国家标准 GB/T 1.1-2009《标准化工作导则 第 1 部分：标准的结构和编写》的有关规定。本标准是对国际标准：ISO 19090:2018（Tissue-engineered medical products-Bioactive ceramics –Method to measure cell migration in porous materials）的修改转化。

五、主要实验（或验证）的情况

按照标准中给出的方法，实验分组为：实验对照组，保证了检测体系有效并有助于结果解释；实验样品组（S）：将脱气处理后的样品分别放置于达到完全融合状态的细胞层上；阴性对照组（N）：将脱气处理后的样品放置于没有细胞的孔内，其他操作与试验样品相同（培养、清洗、染色、观察和评分）；阳性对照组（P）：将细胞悬液直接接种在经脱气处理后的样品表面，其他操作与试验样品相同（培养、清洗、染色、观察和评分）。

按照标准中给出的方法，当细胞达到完全融合状态时，在细胞层上放置一个经过脱气处理后的样品，并放置准备好的不锈钢双环于样品上固定样品。细胞培养后进行样品中细胞观察：经吉姆萨染色液和 DAPI 染色后，使用手术刀将样品分切成两块。切割位置应由样品与细胞层接触面（底部）的吉姆萨染色液染色情况确定；切口应沿着最长的确定长度，穿过样本染色最深的区域。使用立体显微镜观察横截面，并拍摄样品横截面的立体照片。本次试验使用激光共聚焦显微镜观察荧光标记的样品横截面的细胞最大迁移距离。

样品内细胞迁移距离的测量：测量每个试验样品从试样底部到最远染色细胞或细胞群的最长直线距离。在测量之前，必须检查以下事项。1）使用通用细胞标准来验证染色的细胞性质，这包括细胞核染色和显示细胞生长过程与粘附于多孔结构表面的形态特征。2）确认排除由于细胞培养及变化和固定前洗涤而导致单个细胞或细胞群非特异性的滞留在样品较大的孔位内的情况。计算每个样品组的迁移距离。

主要验证结果显示，标准中给出的方法是可行的，可操作的，能够用于测试生物活性陶瓷多孔材料中的细胞迁移能力，

六、重大意见分歧的处理依据和结果的说明

无。

七、采用国际标准或国外先进标准程度的说明，以及与国内外同类标准的对比情况

本标准主要是结合我国的现行法规要求对国际标准“ISO 19090:2018 Tissue-engineered medical products-Bioactive ceramics –Method to measure cell migration in porous materials”作修改采用。由于国际标准 ISO 19090 的附录是资料性信息，具体内容只是起草单位组织的几家单位的验证实验和数据，对标准的执行和实施没有影响和帮助，只要按照标准正文中给出的方法进行实验操作，完全可以规范地完成实验，获得预期实验结果。因此，修改采用 ISO 19090 时删除了附录的内容。标准草案中引用了 GB/T 16886.5 “医疗器械生物学评价 第 5 部分：体外细胞毒性试验”。

八、与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系。

本部分与有关的现行法律、法规和强制性国家标准无冲突和交叉。

九、行业标准作为强制性行业标准或推荐性行业标准的建议

建议作为推荐性行业标准上报。

十、贯彻标准的措施和建议

标准发布后 1 年内，将根据各方反馈意见择期召开标准宣贯会议。向监管部门、技术审评部门、检验机构、生产企业等使用单位发放标准宣贯资料，并解答标准中相关技术难点和疑点。

十一、废止现行有关标准的建议

无。

十二、其他应予说明的事项

无。

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
二〇一九年七月二日