

为新型医疗器械科学监管夯实技术基础

B2版

发挥新材料适配优势 加强质量标准化

——浅谈骨再生修复材料及相关监管科学研究

B3版

技术产品创新迭代 法规标准加快推进

——增材制造新材料医疗器械及相关监管科学研究进展概况

B4版

瞄准生物材料发展前沿 促进产品转化与临床应用

——组织诱导性生物材料产品研发及相关监管科学研究情况介绍

传统生物材料在人体组织缺损修复中发挥了重要作用,但其主要作为惰性替换或填充物用于缺损组织形态和简单力学功能的恢复。随着经济社会的发展,传统生物材料已不能满足临床需求。通过赋予材料特定结构和生物功能,激发机体特异性反应,调动人体自我完善和康复功能,实现人体组织或器官的再生和重建,成为生物材料科学和产业发展的方向和前沿。

组织诱导性生物材料是20世纪90年代发现、21世纪初提出的新概念和新产品。中国工程院院士张兴栋发现,通过材料组成和自身结构的优化设计,可以诱导组织再生,提出组织诱导性生物材料理论。张兴栋院士提议的组织诱导性生物材料“可通过不外加任何活性因子或细胞的生物材料诱导组织再生”,于2018年全球生物材料定义共识会上经投票通过列入“21世纪生物材料定义”,打破了材料不能再生组织的教条。基于30多年的科学研究和产品开发,在此理论引领下,我国已成功开发出国际领先的骨诱导人工骨、胶原基软骨修复基质等产品,并已逐步应用于临床。今年3月,国家药监局发布公告,将“组织诱导性植入器械”作为新添加的子目录列入《医疗器械分类目录》。

打破材料不能再生组织教条

1986年,国际定义共识会将生物材料定义为:“医疗器械中使用的旨在与生物系统相互作用的无生命材料。”2018年,国际定义共识会重新定义生物材料为:“一种设计成特定形态,通过与生命系统相互作用,能够直接影响治疗或诊断进程的材料。”根据新定义,生物材料是一类用于诊断、治疗、修复和替代人体组织或器官,或增进其功能的一类高技术新材料,是医疗器械产业的基础和重要组成部分,是保障人类健康的必需品。

迄今为止,生物材料的发展大体历经了三个阶段:生物惰性材料、生物活性材料和组织诱导性生物材料。

在最初定义中,生物材料仅作为一种惰性材料与生物系统相互作用,不发生或仅发生微弱化学反应,对受损组织和器官起简单填充或物理支撑功能,如钛、氧化铝和聚乙烯等材料。但作为异物存在的生物惰性植入体,不仅会因磨损或腐蚀产生的颗粒和降解产物对宿主生理系统造成危害,其与宿主组织之间也难以形成紧密的结合,可影响植入体的长期稳定性和临床修复效果。

20世纪70年代初,美国科学家Hench等人发现,生理环境中的生物玻璃与骨组织之间能够通过碳化羟基磷灰石的快速形成,实现稳固的化学键合,从而引出生物活性的概念,即能

够引发界面特定反应,形成组织与材料间化学键合的特性。受此启发,研究者们开始对生物材料进行活化处理,以促进其与组织间的相互作用,实现对缺损组织的更好修复。一系列生物活性材料(如生物活性玻璃、磷酸钙陶瓷等)被开发并作为填充物或者植入体活性涂层应用于临床,取得了良好的修复效果,自此开始了生物材料从生物惰性到生物活性的发展。

“组织诱导性生物材料”概念源于生物材料的骨诱导性,是指材料不添加任何细胞或活性因子而诱导骨形成。早在1965年,美国科学家Urist就发现脱钙细胞的脱钙骨基质(DBM)植入鼠和猪的肌肉后会形成骨组织;进一步的研究表明,DBM中的骨形态发生蛋白(BMP)发挥了关键作用。Urist将这种骨形成过程阐述为自诱导或骨诱导,即因物理化学作用或与其他组织接触而引发的细胞向骨组织分化机制。随后,美国科学家Wilson和Hench于1987年将“骨诱导”定义为“诱导成骨的过程”。尽管BMP的骨诱导性已经得到公认,但其相关理论并不能解释一些人工合成生物材料的异位诱导成骨现象。如1960年,德国科学家Selye等人将一款玻璃管植入大鼠皮下60天后发现,其中有类似骨、软骨和造血组织出现。随后,英国科学家Winter等人在1969年报道了聚丙烯

甲酯(Poly-HEMA)海绵在猪皮下的异位成骨现象,并指出成骨前钙化可能是诱导成骨的关键。但自此之后,针对生物材料诱导成骨的研究却鲜有报道。

20世纪90年代初期,我国科学家张兴栋、南非科学家Ripamonti和日本科学家Yamasaki等先后报道了未负载任何因子或细胞的磷酸钙陶瓷在狗和猕猴等多种动物体内的异位成骨现象,表明在不添加任何细胞和生长因子的情况下,生物材料也能够诱导骨形成。此后,张兴栋院士继续带领团队深入研究,并提出骨诱导机理雏形,即材料通过自身组成、结构和表面特性的优化设计,植入体内后可募集体内间充质干细胞,富集和刺激细胞分泌骨诱导信号分子,刺激细胞内级联基因表达,调控细胞沿成骨细胞系分化,在生物环境作用下逐步降解并转变为细胞外骨基质,最后成骨。张兴栋院士于2000年5月在第六次世界生物材料大会上主持生物材料骨诱导性的专题讨论,使材料诱导骨形成的科学理论在国际上逐渐得到公认,引导该领域的研究方向。该团队研发的骨诱导人工骨产品(骨诱导磷酸钙生物陶瓷),于2003年获得第三类医疗器械产品注册证,此后广泛应用于临床。骨诱导生物材料相关研究作为我国自主研发的重大科学成果,获得2007

年度的国家自然科学奖二等奖。

骨诱导现象及机理的相关研究也为材料诱导其他组织的形成提供了重要指导作用。如荷兰科学家Marijnissen等就曾在2002年的研究中发现,PLA复合藻酸盐植入裸鼠皮下后,有小范围的软骨生成。张兴栋院士团队在2009年的研究中发现,将半透膜封装的I型胶原水凝胶和间充质细胞复合物植入动物皮下4周至8周后,可观察到软骨组织形成,为材料诱导软骨再生提供了有力证据。该团队研究进一步证实,I型水凝胶可以体外诱导间充质干细胞沿成骨方向分化,具有再生软骨的潜力。基于以上多年自主研发的成果,由张兴栋院士团队国际首创的胶原基软骨修复基质产品在2021年通过国家药监局创新医疗器械特别审查申请。

除了诱导骨及软骨组织再生,北京航空航天大学李晓光教授团队在2015年的研究发现,神经经营养素偶联的壳聚糖能够激活内源性中枢神经干细胞形成功能性神经网络,恢复感觉和运动行为功能,并于2021年临床修复了2厘米的脊髓段缺损,表明材料亦可诱导中枢神经再生。上海交通大学赵金忠团队在同时期发现L-丙氨酸/己内酯与纤维蛋白原的复合材料可诱导韧带组织再生。

相关链接

骨诱导磷酸钙生物陶瓷是四川大学张兴栋院士团队基于其原创“生物材料骨诱导”理论研发的国际首创可诱导骨再生修复的新一代植入器械。该产品自2003年获得医疗器械注册证以来,已经在临床用于超过30万例患者。

传统生物活性人工骨产品具有良好的骨传导性,可促进宿主骨沿着植入物表面爬行生长,实现骨缺损的修复;骨诱导性植入器械不仅具有前者的骨传导功能,还可诱导新生骨组织在内部孔隙中大量形成,具有更快速的骨修复能力。不仅如此,随着时间的推移,基体材料还会逐渐被新生骨所替代,实现骨再生修复。基于四川大学华西医院的临床随访数据,骨诱导磷酸钙生物陶瓷产品相较传统生物活性人工骨,骨愈合速率更快。除普适性的骨缺损修复外,该类植入器械还在小儿及青少年骨科疾病治疗方面,如骨肿瘤刮除后的大面积空腔填充修复、脊柱侧弯矫正的后路融合术、颅骨缺损修复等方面具有临床应用优势。

在骨诱导类植入器械的带动和引领下,其他组织诱导性植入器械的研发近年来也取得快速发展。张兴栋院士团队研发的国际首创“胶原基软骨修复基质”于2021年10月通过国家药监局创新医疗器械特别审查申请,为突破解决临床关节软骨缺损的再生修复提供了产品基础。

此外,国内其他研究团队在神经、韧带及软组织再生修复等方面的系列产品研发也取得了突破性进展。可以预见,这些应用于不同组织或器官修复的组织诱导性植入器械将大力推动我国再生医学进步和医疗技术发展,更好满足临床需求。

(四川大学医疗器械监管科学研究院供稿)

积极探索相关产品安全有效性评价方法

生物材料及其医疗器械产品关系到人的生命安全,其安全性和有效性必须通过科学证据予以确认。但目前,各类生物材料产品相关标准和检验评价方法均是通过体外试验和短期体内试验评价产品安全性和有效性,难以预测其长期生物相容性和有效性,特别是难以满足人口老龄化和中青年创伤增加的临床要求。因此,通过体外试验和短期体内试验评价产品长期生物相容性和有效性,成为近年来生物材料科学研究的重点。

组织诱导性生物材料的突出特点是可诱导损坏的组织或器官再生,实现永久修复。如何评价组织诱导性生物材料产品长期安全性和有效性是目前尚未有效解决的问题,特别是如何评价植入物是否具有组织诱导性及组织诱导作用是否生物安全,现在尚缺乏具有产品特性的科学表征参量及有效检验方法,只是沿用常规材料较长期的异位植入试验来评价其是否具有组织诱导性,组织诱导性生物材料产品的长期生物安全性检验及评价方法则尚在研究中。因

此,评价组织诱导性生物材料产品的安全性和有效性的科学研究,是发展组织诱导性生物材料产品的重点。

医疗器械监管科学是研究和开发用于评价医疗器械全生命周期安全、有效、质量和性能的新工具、新标准、新方法、新知识、新技术和新途径的科学。作为创新医疗产品,组织诱导性生物材料及器械的监管科学研究是重点研究内容。

我国在组织诱导性生物材料产品的监管科学研究及其监管科学体系创建中取得了不少成果。例如,与组织再生性生物材料产品相关的项目分别被列入第一批和第二批中国药品监管科学行动计划;四川大学医疗器械监管科学研究院再生生物材料质量研究与控制重点实验室于2021年2月获国家药监局批准成立;2021年4月,在国家药监局、国家卫生健康委、工信部、科技部的共同支持下,国家药监局医疗器械技术审评中心、中国信息通信研究院、中国生物技术发展中心、国家纳米科学中心、中国生物材料学会等21家技术单位、科研院所、医疗

机构、学术团体联合成立了生物材料创新合作平台。该平台致力于建立生物材料及相关医疗器械深度融合的创新体系,推动生物材料领域科技成果转化应用。依托此平台,将有效促进相关监管科学研究和产品转化。

此外,我国还开创了“组织诱导性植入器械”的分类二级子目录,并正在创建系列组织诱导性生物材料产品相关国际、国家、行业及团体标准。其中包括已经立项并正在起草的再生膝关节软骨的体内磁共振评价方法的ISO国际标准,已形成报批稿并在报批过程中的国家推荐标准“骨诱导磷酸钙生物陶瓷”和已立项并正在起草的行业推荐标准“用于软组织再生医疗器械的生物学评价与试验”,以及多项正在准备中的组织诱导性生物材料及产品的团体标准。据悉,国家药监局医疗器械技术审评中心正在计划起草骨再生材料植入物注册技术审查指导原则、I型胶原软骨修复产品注册技术审查指导原则和口腔引导组织再生膜产品等相关指导原则。

“十四五”国家重点研发计划“诊疗装备与

生物医用材料”专项中特设“监管科学研究”项目,以可实现组织再生修复为代表的“新型生物医用材料及产品安全性和有效性评价研究”和“组织工程类医疗器械产品安全性有效性评价技术研究”分别被列入2021年和2022年发布的项目指南中。一系列监管科学项目的推进,将开发出系列新工具、标准、方法、技术和途径,用于评价和确保以组织诱导性生物材料产品为代表的我国原创的新一代创新医疗产品的安全性。

由我国科学家发现并提出的组织诱导性生物材料及产品,通过赋予材料特定的结构和功能,充分调动人体自我修复能力,进而诱导缺损组织或器官的再生与修复,已成为当前生物材料科学及工程发展的方向和前沿。截至目前,已有骨、软骨、神经、韧带等系列组织诱导生物材料及产品被发现、研究和开发。同时,我国正在大力推动的医疗器械监管科学研究,将进一步促进组织诱导性生物材料及产品的转化与临床应用。

(四川大学医疗器械监管科学研究院供稿)

认识骨诱导磷酸钙生物陶瓷