

胶原蛋白基再生医疗产品质量控制

柯林楠¹, 黄元礼¹, 方玉¹, 段晓杰¹, 刘丽¹, 蒋丽霞², 王春仁^{1*} (1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 2. 上海其胜生物制剂有限公司, 上海 201106)

摘要: 由于胶原蛋白具有良好的生物相容性、可降解性、生物活性及可加工性等, 作为再生医疗产品中重要的生物材料, 被广泛应用于神经、骨、软骨、肌腱、韧带、血管植入物和皮肤修复中。为了保证胶原蛋白基再生医疗产品的安全和有效, 有必要建立适当的质量控制体系。本文重点从原材料、产品性能、病毒去除/灭活、包装和灭菌等方面来探讨胶原蛋白基再生医疗产品质量控制的考虑要点, 为该产品的研发、生产及监管提供技术参考。

关键词: 胶原蛋白; 再生医疗; 生物材料; 动物源; 质量控制

中图分类号: R318.08 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)04-0475-06
doi:10.16153/j.1002-7777.2019.04.020

Quality Control of Collagen-Based Regenerative Medical Products

Ke Linnan¹, Huang Yuanli¹, Fang Yu¹, Duan Xiaojie¹, Liu Li¹, Jiang Lixia², Wang Chunren^{1*} (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 2. Shanghai Qisheng Biological Preparation Co., Ltd., Shanghai 201106, China)

Abstract: Because collagen has good biocompatibility, biodegradability, bioactivity and processability, it is widely used as an important biological material in regenerative medical products. It is also widely used in nerve, bone, cartilage, tendon, ligament and blood vessel implantation as well as skin substitute. In order to ensure the safety and efficiency of collagen-based regenerative medical products, it is necessary to establish an appropriate quality control system. This paper focuses on the consideration of quality control of collagen-based regenerative medical products from the aspects of raw materials, product performance, virus removal/inactivation, packaging and sterilization in order to provide technical references for the research and development, production and supervision of such products.

Keywords: collagen; regenerative medicine; biomaterials; animal origin; quality control

胶原蛋白是细胞外基质中主要组成成分, 用以维持细胞外基质的生物及结构完整性, 同时为组织提供物理支撑^[1]。它是哺乳动物体内含量最丰富的蛋白质, 约占机体总蛋白含量的30%; 同时, 在鱼皮、鱼鳞等组织中也广泛存在。它们具有以下特

点^[2-5]: (1) 良好的生物相容性。由于胶原蛋白在生物进化上高度保守, 因此, 动物来源的胶原蛋白在结构上具有高度的同源性, 均为典型的三螺旋结构, 且同型胶原在氨基酸的种类、数目和排列顺序上基本相同, 因此, 动物来源的胶原蛋白免疫原

基金项目: 国家重点研发计划 (编号 2016YFC1101202); 中国食品药品检定研究院中青年发展研究基金课题 (编号 2018C6)

作者简介: 柯林楠; Tel: (010) 53852572; E-mail: kelinnan@sina.com

通信作者: 王春仁; Tel: (010) 53852580; E-mail: wangchunren@263.net

性较低；经过去端肽处理后，可进一步降低其免疫原性。（2）生物可降解性。胶原蛋白作为引导组织再生的支架材料植入体内，新生组织在支架上沉积，同时在酶的作用下，逐渐被水解为小分子的多肽和氨基酸，逐渐被人体吸收。（3）生物活性，可以与细胞相互作用，影响细胞形貌、粘附、迁移、增殖和分化。（4）易于加工成形，可加工成各种形状如海绵状、丝状、管状、凝胶状等。随着科学技术的迅速发展，越来越多类型的胶原蛋白和新型来源的胶原蛋白将被开发出来应用于临床。本文就胶原蛋白基再生医疗产品的临床应用及使用形式、质量控制考虑和重要关注内容进行综述。

1 胶原蛋白基再生医疗产品的临床应用及使用形式

根据对国家药品监督管理局（National Medical Products Administration, NMPA）和美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）数据库相关信息的统计汇总^[6-7]，已有数十种胶原蛋白基再生医疗产品批准上市，临床主要用于各种软、硬组织（如肌腱及骨组织、神经组织、血管及皮肤）的损伤修复和重建，涉及普外科、骨科、神经外科、口腔科及整形科等。从使用形式上主要可分为三类：（1）纯化的胶原蛋白，如整形用的胶原蛋白植入剂、用于组织填充修复和止血的胶原蛋白海绵或膜制剂。（2）脱细胞基质，如各类外科补片。直接采用动物组织，如猪心包、牛心包、鱼皮等，通过去除脂肪、脱细胞、交联等处理后获得最终产品。这类产品主要由胶原蛋白组成，还含有其它蛋白和糖胺聚糖等，具有与天然组织器官相似的三维空间结构，给细胞提供了更接近体内生存的微环境^[8]。（3）复合材料。如胶原蛋白-羟基磷灰石复合人工骨^[9-10]，胶原蛋白-硫酸软骨素/硅橡胶人工皮肤^[11]等。胶原蛋白与其它生物材料复合，使产品兼具多种材料的优势。

2 胶原蛋白基再生医疗产品质量控制考虑内容

胶原蛋白是具有生物活性的大分子，空间结构复杂。由于材料来源、产品组成及生产工艺的多样性，使得这类产品的质量控制在一般合成材料更为复杂。为了确保产品安全有效、质量均一稳定，胶原蛋白基再生医疗产品的质量控制不仅要考虑终

产品的质量评价，还要从原材料的来源、病毒灭活工艺、生产过程、产品包装方式和灭菌工艺、产品的货架寿命、产品的贮存与运输等诸多方面进行全面的风险评价分析、风险控制，并对控制措施的有效性进行验证。

胶原蛋白作为再生医疗产品使用时，它的化学性能、物理性能及生物性能对于产品的安全性非常关键，同时这些性能共同作用，影响体内细胞诱导分化，决定组织修复的速率和程度，最终影响组织功能的重建。基于以上原因，胶原蛋白基产品的质量评价应从化学性能、物理性能及生物性能三方面来考虑，建立相应的质控项目和指标；同时，根据不同工艺阶段样品特性，选择和建立合适的样品处理和检测方法，并经过验证。此外，由于胶原蛋白产品目前大多来自于牛、猪、鼠、马等动物组织^[12]，以及目前比较关注的水生动物来源的鱼胶原蛋白，还有基因工程来源的胶原蛋白（如通过人类细胞或酵母菌和昆虫培养的细胞重组胶原蛋白），因此，需要考虑异源材料可能带来的免疫原性风险和携带病毒和传染因子的风险^[13-14]。

3 胶原蛋白基再生医疗产品质量控制重点关注内容

3.1 原材料的控制

由于胶原蛋白直接来自动物组织或从动物组织中提取，应充分考虑动物来源的材料可能携带病毒和传染因子的风险。动物种类是病毒和/或传染因子感染的重要因素^[14]。目前，绝大部分临床用胶原蛋白产品均为猪、牛等陆地哺乳动物源性，因其携带疯牛病、蓝耳病等人畜共患性传染病毒的风险较高，存在一定的安全隐患，因此，各国均将疯牛病高风险区的医用胶原蛋白产品列入最高等级风险监控产品予以监管甚至严格限制其进出口。此外，由于动物的地理来源、年龄、取材部位、组织类型的不同，直接影响着动物源性材料所具有的风险。源头控制是确保胶原产品安全的前提之一，源头控制的手段主要包括定点饲养、定点采购、定点屠杀，以及根据相关规定进行动物防疫、检疫等，可参照YY/T 0771.1《动物源医疗器械 第1部分：风险管理应用》^[15]、YY/T 0771.2《动物源医疗器械 第2部分：来源、收集与处置的控制》^[16]相关标准，这些标准从动物源医疗器械的风险分析和管理的角度，动物

组织来源、饲养过程、收集和处理以及病毒灭活的验证等方面作出了严格规定。

3.2 产品控制

3.2.1 化学性能

胶原蛋白再生医疗产品的化学性能与产品的安全性密切相关,化学项目主要有胶原蛋白类型、纯度、杂蛋白、氨基酸组成分析及外源性杂质限量等。对于提纯的胶原蛋白来说,原料中极少量的非胶原类蛋白,如果不能有效控制,在成品中可能会引起免疫反应^[17]。不同的提取方式、提取的组织部位、加工工艺得到的胶原蛋白在结构及溶解度上存在差异。由于样品前处理可能会破坏蛋白的结构,有些项目如胶原蛋白类型、纯度、杂蛋白种类及端肽去除的程度等在有些样品如交联后的胶原蛋白、胶原蛋白-羟基磷灰石复合人工骨等产品的成品检验中难以实现。另外,原材料经过去除脂肪、杂蛋白等工艺过程获得的中间品,在后续工艺中不会再引入上述杂质。因此,胶原蛋白基产品的某些性能可以考虑采用中间品进行检验,来评估产品质量,必要时需对中间品与最终产品的性能差异进行评估和分析,确保中间品指标的检测足以表征最终产品的相关性能。考虑到生产工艺中引入的杂质可能会对成品安全性造成影响,还需对工艺残留杂质带来的风险及其可接受限量进行分析评价,并采用或建立相应的检测方法对残留量进行测定。胶原蛋白中外源性杂质主要包括:(1)重金属,可能是由环境及生产工艺过程中引入的有害元素。(2)溶剂。在蛋白提取、纯化工艺中或加工过程中使用到的有机溶剂,如去除脂肪用的氯仿等。(3)化学交联剂。胶原蛋白本身机械强度较低,一般通过交联的方式增加材料的强度及控制降解速率^[18]。目前,主要有物理交联和化学交联两种方式^[19]。化学交联最常用的交联剂是戊二醛、环氧化合物等,戊二醛不仅可以产生高交联度的胶原蛋白,还可以用来屏蔽材料中抗原基团,降低胶原蛋白的免疫原性。但是戊二醛本身具有细胞毒性^[20],同时它也会带来材料钙化^[21]、异物反应^[22-24]等不良后果,因此,有必要对其残留量进行测定。(4)脱细胞试剂。对于直接采用动物组织的产品,通过去除引发宿主排斥反应的细胞成分,可以降低产品的免疫原性。去污剂如十二烷基磺酸钠(SDS)、Triton X-100等为常用的脱细胞试剂。SDS具有细胞

毒性,影响细胞生长,去除细胞后必须彻底清除以免对患者的健康造成危害^[25-26]。(5)降解产物。胶原蛋白基产品在临床使用时会逐渐降解,对于采用化学交联的产品,还需对经交联的胶原蛋白的降解产物,特别是交联剂降解片段对于人体存在的风险进行评价。(6)其他添加物。为提高胶原基产品的生物力学性能,往往会添加一些其他的高分子成分,因而需评估添加物的引入对产品降解性能以及稳定性的影响,并需建立分离方法对各个组分进行鉴定和检测。

3.2.2 物理性能

胶原蛋白基再生医疗产品的物理性能如结构性能、机械性能、热学性能、渗透性等决定了产品的临床有效性。不同使用部位的胶原蛋白基产品,其物理性能及指标应根据预期用途进行选择和控制。外科补片类产品,如疝修补补片、心包补片,应对其机械性能进行控制,包括拉伸强度、缝合强度。骨修复的产品,应对其抗压强度、弯曲强度、弹性模量等机械性能进行质量控制。防止液体渗漏类产品,如硬脑脊膜补片、血管补片等,除机械强度外,还应对其渗透性进行控制。胶原蛋白的热变性温度是很重要的热学性能指标,它可以影响胶原加工和应用时的温度^[27]。胶原蛋白的生物学活性不仅与化学组成密切相关,还与其结构密切相关,它能给细胞提供更接近体内生存的微环境,传递和交换细胞生长所需的营养物质和代谢产物^[28],最终影响细胞的粘附、迁移、生长和新组织形成。材料结构的变化还可能会引起免疫应答。结构性能主要考虑:胶原三螺旋结构。材料形貌,包括胶原分子的排列、孔隙大小、孔隙率、孔连通性和孔壁形貌等^[29-32]。

3.2.3 生物学性能

再生医疗领域中使用的胶原蛋白基产品应具有可接受的生物相容性。生物学评价可根据GB/T 16886.1的原则进行^[33],评价的主要指标有细胞毒性、致敏、皮内刺激、全身毒性、血液相容性、遗传毒性、植入生物相容性、致癌、生殖与发育毒性和生物降解等。产品还要进行无菌试验和热原试验,可参照现行版《中国药典》有关规定进行。动物源性生物材料应用于人体时,因种属不同,材料中的蛋白质、脂类,甚至多糖类都可能成为免疫原,引起人体免疫排斥反应,所以胶原蛋

白基产品重点要评价其免疫原性^[34],可以参考以下标准:YY/T 0606.14-2014《组织工程医疗产品第14部分:评价基质及支架免疫反应的试验方法-ELISA法》^[35];YY/T 0606.15-2014《组织工程医疗产品第15部分:评价基质及支架免疫反应的试验方法-淋巴细胞增殖试验》^[36];YY/T 0606.20-2014《组织工程医疗产品第20部分:评价基质及支架免疫反应的试验方法-细胞迁移试验》^[37];YY/T 1561-2017《组织工程医疗器械产品 动物源性支架材料残留 α -gal抗原检测》^[38]等。根据文献报道^[11,18],胶原蛋白基产品的免疫原性除了来源于种属间胶原结构上的差异,还来自于非胶原类蛋白,残余的细胞组分以及经交联后产品的降解产物等,与植入部位也有很大关系。因此,除了对非胶原类蛋白检测外,有必要在成品检验中进行残余细胞检测。对产品的降解性能及降解产物进行评价,根据产品植入部位,其在降解过程中应能满足临床使用对力学性能的要求,同时降解速率应与机体组织再生的速度相匹配。另外,还要根据植入部位,选择恰当的免疫原性反应临床前评价模型。

3.3 病毒去除/或灭活工艺

除了从源头控制外,制造商还应采取有效的措施和工艺控制去除或灭活动物组织或器官中的病毒和传染因子,同时,应对病毒去除或灭活工艺的有效性进行验证。YY/T0771.3《动物源医疗器械 第3部分:病毒和传播性海绵状脑病因子去除与灭活的确认》^[39]和《动物源性医疗器械注册技术审查指导原则》^[40]中就去除/灭活病毒验证研究的设计、指示病毒的选择、病毒灭活效果等做出明确的规定。在递交的注册申报资料中,胶原蛋白基产品应包括生产过程中灭活和去除病毒和/或传染性病原体工艺过程的描述及有效性验证数据或相关资料。

3.4 包装和灭菌确认

医疗器械产品的包装包括产品的内包装和外包装。内包装指直接与产品接触的包装(如安瓶、注射剂瓶、铝箔、纸袋等),内包装应保证产品在生产、运输、贮存及使用过程中的质量,并便于医疗使用。在产品内包装设计时应考虑包装材料的阻菌性,与产品的相容性,并应与产品的灭菌方式相适应,如环氧乙烷灭菌应选择透气性材料便于环氧

乙烷的穿透和解析,同时便于临床使用。

《中国药典》2015年版四部 1421 灭菌法^[41]中提到“常用的灭菌方法有湿热灭菌法、干热灭菌法、辐射灭菌法、气体灭菌法和过滤除菌法”。由于胶原蛋白的热变性,湿热灭菌法和干热灭菌法不适合作为这类产品的灭菌方式。目前,胶原蛋白类产品的灭菌方式有过滤除菌法用于如整形填充用的胶原蛋白植入剂,气体灭菌法如环氧乙烷灭菌各种补片,辐照灭菌法用于如各种止血和填充用胶原蛋白类海绵、补片等。若采用了过滤除菌法,其灭菌的确认和常规控制应按照YY/T0567.2-2005《医疗产品的无菌加工 第2部分:过滤》^[42]进行,同时,应考虑过滤滤芯的生物相容性和微生物截留能力。若采用了环氧乙烷灭菌,其灭菌的确认和常规控制应按照GB18279.1-2015《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第1部分:医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求》^[43]进行,并建立环氧乙烷残留量的检测。若采用了辐照灭菌,其灭菌的确认和常规控制应该按照GB18280.1-2015《医疗保健产品灭菌 辐射 第1部分:医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》^[44]和GB18280.2-2015《医疗保健产品灭菌 辐射 第2部分:建立灭菌剂量》^[45]进行,每批产品控制初始污染菌,并每3个月进行一次灭菌剂量的审核。

4 小结

随着对组织再生机理研究的不断深入,生物材料制备及改性技术不断发展,会有更多的胶原蛋白基再生医疗产品面世。为促进再生医疗产品临床转化,保证该类产品临床使用的安全有效,应从原料的来源、生产工艺、病毒去除/灭活工艺以及验证、生产管理体系,关键性能及外源污染因子检测,以及包装、保存和运输等全过程进行质量控制,最大程度控制此类产品在生产源头和过程中可能引入的风险,保证产品成分的均一性和稳定性,提升产品的质量。另外,胶原蛋白基产品多为凝胶状或固态,其中很多外源性污染因子多为痕量级,给外源性污染因子的控制、检测技术及产品性能的评估,带来了极大的挑战,还应在该类产品的质量控制在引入更先进的分析手段如原位分析、痕量分析等,研究和制备胶原蛋白对照品,完善胶原蛋白再生医疗产品的评价技术和方法。

参考文献：

- [1] Dong Chanjuan, Lv Yonggang. Application of Collagen Scaffold in Tissue Engineering: Recent Advances and New Perspectives[J]. *Polymer*, 2016, 8 (2), 42.
- [2] Pawelec K M, Best S M, Cameron R E. Collagen: a Network for Regenerative Medicine[J]. *J Mater Chem B Mater Biol Med*, 2016, 4 (40): 6484-6496.
- [3] Peng Y Y, Glattauer V, Ramshaw J A, et al. Evaluation of the Immunogenicity and Cell Compatibility of Avian Collagen for Biomedical Applications[J]. *J Biomed Mater Res Part A*, 2010, 93 (4): 1235-1244.
- [4] 杜晓丹, 方玉, 奚廷斐, 等. 动物源性胶原的生产、应用及其免疫原性[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12 (23): 4511-4514.
- [5] Wolf K, Alexander S, Schacht V, et al. Collagen-based Cell Migration Models in Vitro and in Vivo[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2009, 20: 931-941.
- [6] 国家药品监督管理局. 医疗器械数据查询[EB/OL].[2018-12-10]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1026/>.
- [7] FDA. Medical Device Databaes [EB/OL]. [2018-12-10]. <https://www.fda.gov/MedicalDevices/default.htm>.
- [8] Youhwan Kim, Hyojin Ko, Ik Keun Kwon. Extracellular Matrix Revisited: Roles in Tissue Engineering[J]. *Int Neurourol J*, 2016, 20 (1): 23-29.
- [9] Ioana Lavinia Ardelean, Dragos Gudovan, Denisa Ficai, et al. Collagen/Hydroxyapatite Bone Grafts Manufactured by Homogeneous/Heterogeneous 3D Printing[J]. *Materials Letters*, 2018, 231 (15): 179-182.
- [10] Zhang Dawei, Wu Xiaowei, Chen Jingdi. The Development of Collagen Based Composite Scaffolds for Bone Regeneration[J]. *Bioactive Materials*, 2018, 3: 129-138.
- [11] Lynn A K, Yannas I V, Bonfield W. Antigenicity and Immunogenicity of Collagen[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials*. 2004, 71B (2): 343-354.
- [12] 胡康, 张伟. 胶原蛋白作为医用生物材料对缺损组织修复、再生及重建的作用与意义[J]. *中国组织工程研究*, 2019, (2): 1-6.
- [13] 史新立, 谭芳奕, 王召旭, 等. 疯牛病病原体研究及动物源性医疗器械产品安全性思考[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2006, 20 (11): 1138-1144.
- [14] 张世庆, 卢红, 郭准, 等. 关于植入性医疗器械生产质量管理规范的几点思考[J]. *中国医疗器械信息*, 2017, 3: 30-33.
- [15] YY/T0771.1-2009 动物源医疗器械 第1部分: 风险管理应用[S]. 2009.
- [16] YY/T0771.2-2009 动物源医疗器械 第2部分: 来源、收集与处置的控制[S]. 2009.
- [17] Gu Lisha, Shan Tiantian, Ma Yu-xuan, et al. Novel Biomedical Applications of Crosslinked Collagen[J]. *Trends in Biotechnology*, 2018, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.10.007>.
- [18] Delgado L, Bayon Y, Pandit A, et al. To Cross-link or not to Cross-link? Cross-linking Associated Foreign Body Response of Collagen-based Devices[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2015, 21 (3): 298-313.
- [19] Wang W, Zhang Y, Ye R, et al. Physical Crosslinkings of Edible Collagen Casing[J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 81: 920 - 925.
- [20] Takitoh T, Bessho M, Hirose M, et al. Gamma-cross-linked Nonfibrillar Collagen Gel as a Scaffold for Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells[J]. *J Biosci Bioeng*, 2015, 119: 217 - 225.
- [21] Levy R J, Schoen F J, Sherman F S, et al. Calcification of Subcutaneously Implanted Type I Collagen Sponges Effects of Formaldehyde and Glutaraldehyde Pretreatments[J]. *Am J Pathol*, 1986, 122 (1): 71-82.
- [22] Brown B N, Londono R, Tottey S, et al. Macrophage Phenotype as a Predictor of Constructive Remodeling Following the Implantation of Biologically Derived Surgical Mesh Materials[J]. *Acta Biomater*, 2012, 8 (3): 978-987.
- [23] Ye Qingsong, Harmsen M C, van Luyn M J, et al. The Relationship Between Collagen Scaffold Cross-linking Agents and Neutrophils in the Foreign Body Reaction[J]. *Biomaterials*, 2010, 31 (5): 9192-9201.
- [24] McDade J K, Brennan-Pierce E P, Ariganello M B, et al. Interactions of U937 Macrophage-like Cells with Decellularized Pericardial Matrix Materials: Influence of Crosslinking Treatment[J]. *Acta Biomater*, 2013, 9: 7191-7199.
- [25] 董教明, 莫秀梅, 李雨, 等. 天然组织去细胞技术的研究进展[J]. *生物医学工程学杂志*, 2012, 29 (5):

- 1007-1013.
- [26] Keane T J, Swinehart L T, Badylak S F. Methods of Tissue Decellularization Used for Preparation of Biologic Scaffolds and in Vivo Relevance[J]. *Methods*, 2015, 84:25-34.
- [27] Komsa-Penkova R, Koynova R, Kostov G, et al. Thermal Stability of Calf Skin Collagen Type I in Salt Solutions[J]. *BBA Protein Struct Mol Enzymol*, 1996, 1297 (2) : 171 - 181.
- [28] Mullen L M, Best S M, Brooks R A, et al. Binding and Release Characteristics of Insulin-like Growth Factor-1 from a Collagen Glycosaminoglycan Scaffold[J]. *Tissue Engineering: Part C*, 2010, 16 (6) : 1439-1448.
- [29] Murphy C M, Haugh M G, O'Brien F J, et al. The Effect of Mean Pore Size on Cell Attachment, Proliferation and Migration in Collagen-glycosaminoglycan Scaffolds for Bone Tissue Engineering[J]. *Biomaterials*, 2010, 31 (3) : 461-466.
- [30] Pawelec K M, Husmann A, Best S M, et al. Altering Crystal Growth and Annealing in Ice-templated Scaffolds[J]. *J Mater Sci*, 2015, 50: 7537-7543.
- [31] Ashworth J C, Mehr M, Buxton P G, et al. Cell Invasion in Collagen Scaffold Architectures Characterized by Percolation Theory[J]. *Adv Healthc Mater*, 2015, 4 (9) : 1317-1321.
- [32] Takashi Hoshiba, Lu Hongxu, Naoki Kawazoe, et al. Decellularized Matrices for Tissue Engineering[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, 10 (12) : 1717-1728.
- [33] GB/T16886.1-2011 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[S]. 2011
- [34] 章娜, 徐丽明, 邵安良, 等. 浅谈动物源性医疗器械的产业发展和监管现状[J]. *中国药事*, 2013, 27 (8) : 779-786.
- [35] YY/ T0606.14-2014 组织工程医疗产品 第14部分: 评价基质及支架免疫反应的试验方法 - ELISA法[S]. 2014.
- [36] YY/T0606.15-2014 组织工程医疗产品 第15部分: 评价基质及支架免疫反应的试验方法 - 淋巴细胞增殖试验 [S]. 2014.
- [37] YY/T0606.20-2014 组织工程医疗产品 第20部分: 评价基质及支架免疫反应的试验方法 - 细胞迁移试验[S]. 2014.
- [38] YY/T1561-2017 组织工程医疗器械产品 动物源性支架材料残留 α -gal抗原检测[S]. 2017.
- [39] YY/T0771.3-2009 动物源医疗器械 第3部分: 病毒和传播性海绵状脑病因子去除与灭活的确认[S]. 2009.
- [40] 国家药品监督管理局. 国药监械[2017]224号 动物源性医疗器械注册技术审查指导原则[S]. 2017.
- [41] 中国药典 四部 1421: 灭菌法[S]. 2015.
- [42] YY/T0567.2-2005 医疗产品的无菌加工 第2部分: 过滤 [S]. 2005.
- [43] GB 18279.1-2015 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第1部分: 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求[S]. 2015.
- [44] GB18280.1-2015 医疗保健产品灭菌 辐射 第1部分: 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求[S]. 2015.
- [45] GB18280.2-2015 医疗保健产品灭菌 辐射 第2部分: 建立灭菌剂量[S]. 2015.

(收稿日期 2019年1月7日 编辑 王雅雯)