

# 兽医病理技术与医疗器械生物学评价

王守立, M. D, Ph. D, CTCST

2020-12-11 山东泰安



冷泉港设计



## 王守立 苏州大学病理中心主任，教授，博士生导师 NAMSA亚太实验室首席病理学家

- 病理学教授、毒理学家、遗传咨询师
- 中国毒理学会毒性病理委员会委员；
- 中国药学会毒性病理委员会高级会员；
- 中国畜牧兽医协会兽医病理委员会高级会员；
- 中华医学会病理教学工作委员会委员；
- 美国癌症研究协会（AACR）Chemistry in Cancer 专家组成员

- 四川大学华西医学院（原华西医科大）临床病理学博士，师从著名病理学家杨光华教授。
- 先后在安徽省立医院病理科、苏州大学附院病理科从事临床病理诊断、中科院上海生科院健康科学研究所PI；美国华盛顿大学医学院、MD Anderson 癌症中心访问学者。
- 2015年创立苏州大学病理中心（挂靠苏大卫生与环境技术研究所）并承担苏州市医疗器械安全评价中心毒性病理学检测工作。目前任职美国NAMSA亚太实验室首席病理学家。
- 研究方向：毒性病理学、分子病理学。承担包括科技部重大研发（973）子课题2项、国自然面上项目4项（81072186，81272738,81372867,81472297）及其他多个产业化转化项目。
- 发表包括 **Biomaterials**, **Oncogene**, **Cell Death& Disease**, 等SCI论文影响因子共五十余分（平均单篇IF>5.3）；获3项发明专利（其中国际专利2项）。

## 植介入医疗器械病理学评价系列讲座

- (一) 兽医病理技术与植介入医疗器械生物学评价
- (二) 心血管植入物生物学评价及大动物病理诊断
- (三) 骨及关节植入物生物学评价及大动物病理诊断
- (四) 口腔植入物生物学评价及大动物病理诊断
- (五) 眼内植入物生物学评价及大动物病理诊断

# 兽医病理技术与植介入医疗器械生物学评价

---

1. 医疗器械CRO产业概况
2. 医疗器械检测能力建设指导原则
3. 医疗器械与药物在临床前安全性评价方面的区别
4. 医疗器械生物学评价原则
5. 兽医病理技术在医疗器械检测能力建设过程中的挑战
6. 实例介绍兽医病理技术在医疗器械安评中的应用

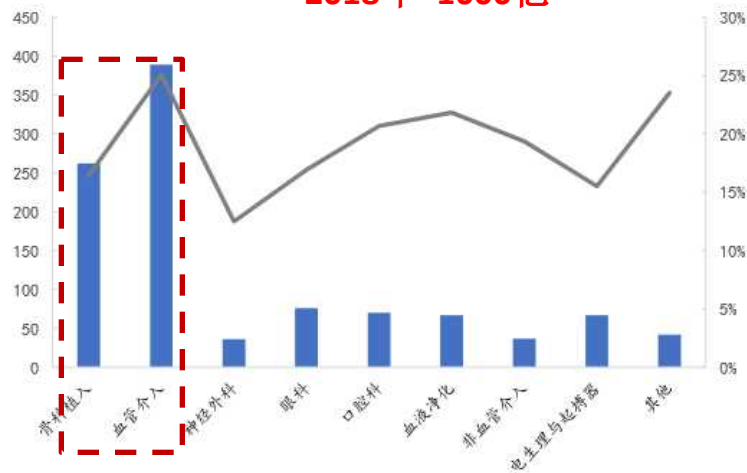
## 1. 医疗器械产业特征

- ◆ **区域化**：珠三角、长三角及京津渤海湾三大区域医疗器械总产值之和及销售额之和均占全国总量的80%以上，**其中长三角占总量的50%**。
- ◆ **高端耗材**：医疗器械分为医疗设备、**医用耗材**和IVD，**其中医用耗材占比约32%**
- ◆ **限制进口**：各省在允许采购进口医疗产品方面加大限制，在国产产品能够达到同等要求的情况下，坚决优先采购国产！

2018年我国高值耗材市场领域规模与增速



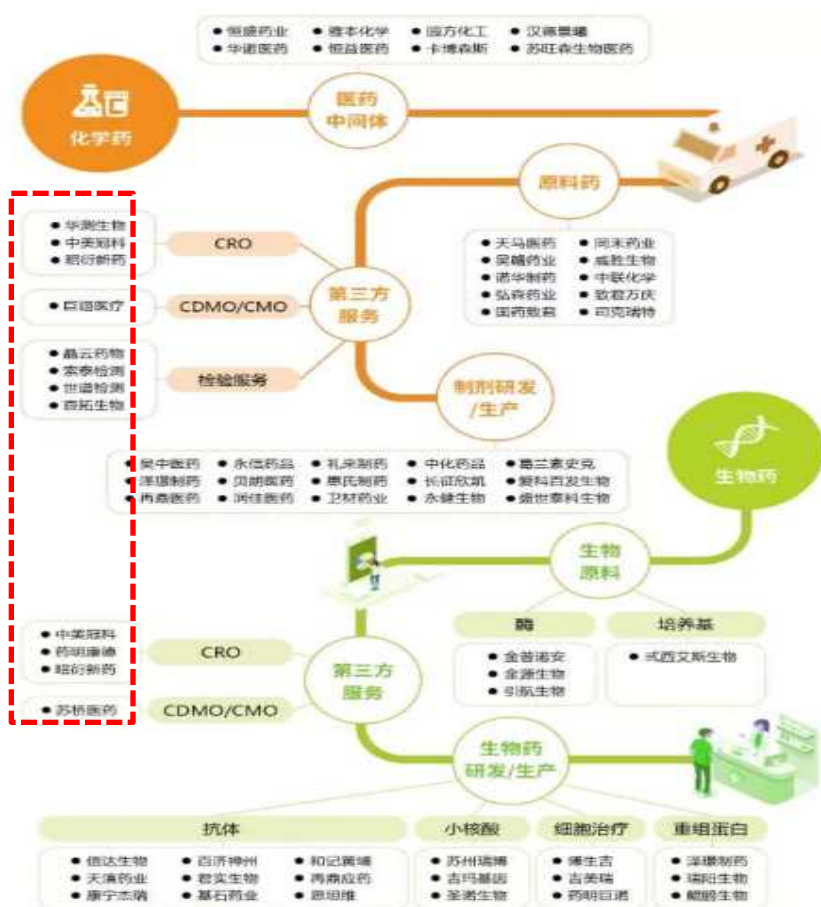
2018年 1000亿



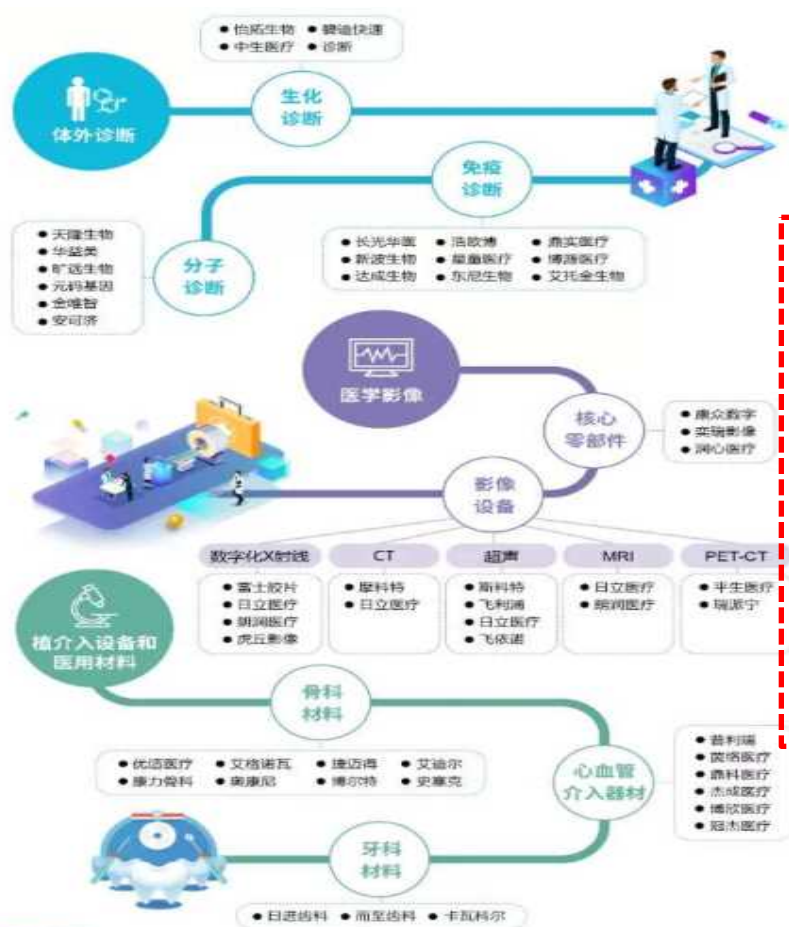
高值耗材上市情况：已上市公司17家+2

## 2. CRO/CDMO 需求加剧 (以苏州为例)

### 生物医药产业



### 医疗器械产业



Namsa  
中国

苏大卫  
环所

## 3. 国际医疗器械CRO: Namsa

NAMSA是世界领先的CRO，为医疗器械和医疗产品制造商提供专业的**注册、实验室、临床和合规化服务。**

### NAMSA的全球分布



### Namsa亚太实验室 上海奉贤临港



| Total Area<br>功能区总面积    |                        | Operation Room<br>手术室  | Large Animal Room<br>大动物房 | Small Animal Room<br>小动物房     | Archive<br>档案室                     |
|-------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| 2,000 m2 now, Potential |                        |                        | 7 Rooms                   | 4 Rooms                       |                                    |
| Necropsy Room<br>解剖室    | Anesthesia Room<br>麻醉室 | Recovery Room<br>麻醉苏醒室 | CT Room<br>CT 间           | Histopathology Lab<br>组织病理实验室 | Clinical Pathology Lab<br>临床病理学检验室 |
| 1                       | 1                      | 2                      | 1                         | 1                             | 1                                  |



## 4.国内医疗器械CRO



**中国食品药品检定研究院**  
**(中检院)** 是国家食品药品监督管理局的直属事业单位

- 1、北京：** 中国食品药品检定研究院医疗器械检定所、北京市医疗器械检验所、中央军委后勤保障部卫生局药品仪器检验所、北京市药品检验所、国家人口计生委药具质量检测中心、国家康复辅具质量监督检验中心、北京大学口腔医学器械检验中心 7家
- 2、上海：** 上海市医疗器械检测所、上海生物材料研究测试中心、上海市食品药品包装材料测试所 3家
- 3、广东：** 广东省医疗器械质量监督检测所、深圳市医疗器械检测中心、广州市药品检验所 3家
- 4、天津：** 天津市医疗器械质量监督检验中心、天津市药品检验所、天津市医药科学研究所 3家
- 5、黑龙江：** 黑龙江省医疗器械检验所、黑龙江省电子信息产品监督检验研究院、黑龙江省纤维检验局 3家

。 。 。 。 。

各省至少有**1-2家**医疗器械检测所

以**有缘**医疗器械检测为主



## 5. 长三角医疗器械CRO产业链雏形（植介入医疗器械）



### 苏大卫生与环境技术研究所



- 2015年成立；
- 2018年CNAS认证CMA认证
- 医疗器械临床前检测
- 2019营业额4000万

### 美国Namsa中国实验室



- 2018年建立合作关系。
- 2019年 GLP体系建设；  
病理学/毒理学代理商
- 2019营业额7000万

### 苏州堪赛尔医学检验有限公司



- Namsa病理/毒理代理商
- 2020年GLP体系/CNAS
- 国家高新技术企业
- 2019年技术服务400万

### 苏州麦迪威检测技术有限公司



- 2016年成立；
- 2018年CNAS认证CMA认证
- 医疗器械理化检测
- 2019技术服务200万



昭衍  
JOINN

## 6. FDA认可的GLP标准化植介入医疗器械检测报告

|    | 产品类型                  |    | 产品类型            |
|----|-----------------------|----|-----------------|
| 1  | 心脏起搏器和电极              | 21 | 复合可吸收界面螺钉       |
| 2  | 心脏支架和外周血管支架           | 22 | 可降解牙膜           |
| 3  | 心脏瓣膜输送系统              | 23 | 内镜下组织、血管夹       |
| 4  | 手术/导航机器人（肺活检/腹部外科/脊柱） | 24 | 尿道支架系统          |
| 5  | 大血管闭合/超声刀/吻合器/血管夹     | 25 | 人工皮肤            |
| 6  | 人工韧带/界面螺钉             | 26 | 人工椎体            |
| 7  | 皮肤敷料                  | 27 | 脊柱融合器涂层\磨屑安全性研究 |
| 8  | 可吸收生物补片（乳房重建/组织补漏/口腔） | 28 | 可降解止血粉/止血胶/封堵胶  |
| 9  | 一次性使用圈套电极             | 29 | 颅内动脉瘤弹簧圈及支架系统   |
| 10 | 体外循环导管系统              | 30 | 左心耳封堵器          |
| 11 | 骨止血产品                 | 31 | 极低热损伤电极         |
| 12 | 外周血管栓塞剂               | 32 | 人工晶状体           |
| 13 | 消融介入器械（RF/冷冻/激光）      | 33 | 人工左心室辅助系统       |
| 14 | 导管鞘                   | 34 | 人工心脏瓣膜（外科瓣/介入瓣） |
| 15 | 生物材料填充和缝合类器械          | 35 | 人工血管（冠脉/动静脉瘘导管） |
| 16 | 生物抗粘连产品               | 36 | 人工可降解神经导管       |
| 17 | 可吸收骨固定系统              | 37 | ICD             |
| 18 | 取栓系统                  | 38 | TIPS肝内动静脉转流系统   |
| 19 | 消化内镜下粘膜隆起剂/血管组织夹      | 39 | 尿失禁治疗人工介入系统     |
| 20 | 球囊扩张导管                | 40 | 消化道支架及递送系统      |

# 1 医疗器械CRO产业概况

## 7. 疫情后国内医疗器械CRO产业新机遇



2020-5-27 Namsa总部通知：关闭中国实验室

1. 停止接受新业务
2. 12月31日前完成进行中项目
3. 员工工资延续到2021年6月

## 6000万定单安置问题



KCI BIOTECH (SUZHOU) INC.  
凯斯艾生物科技（苏州）有限公司

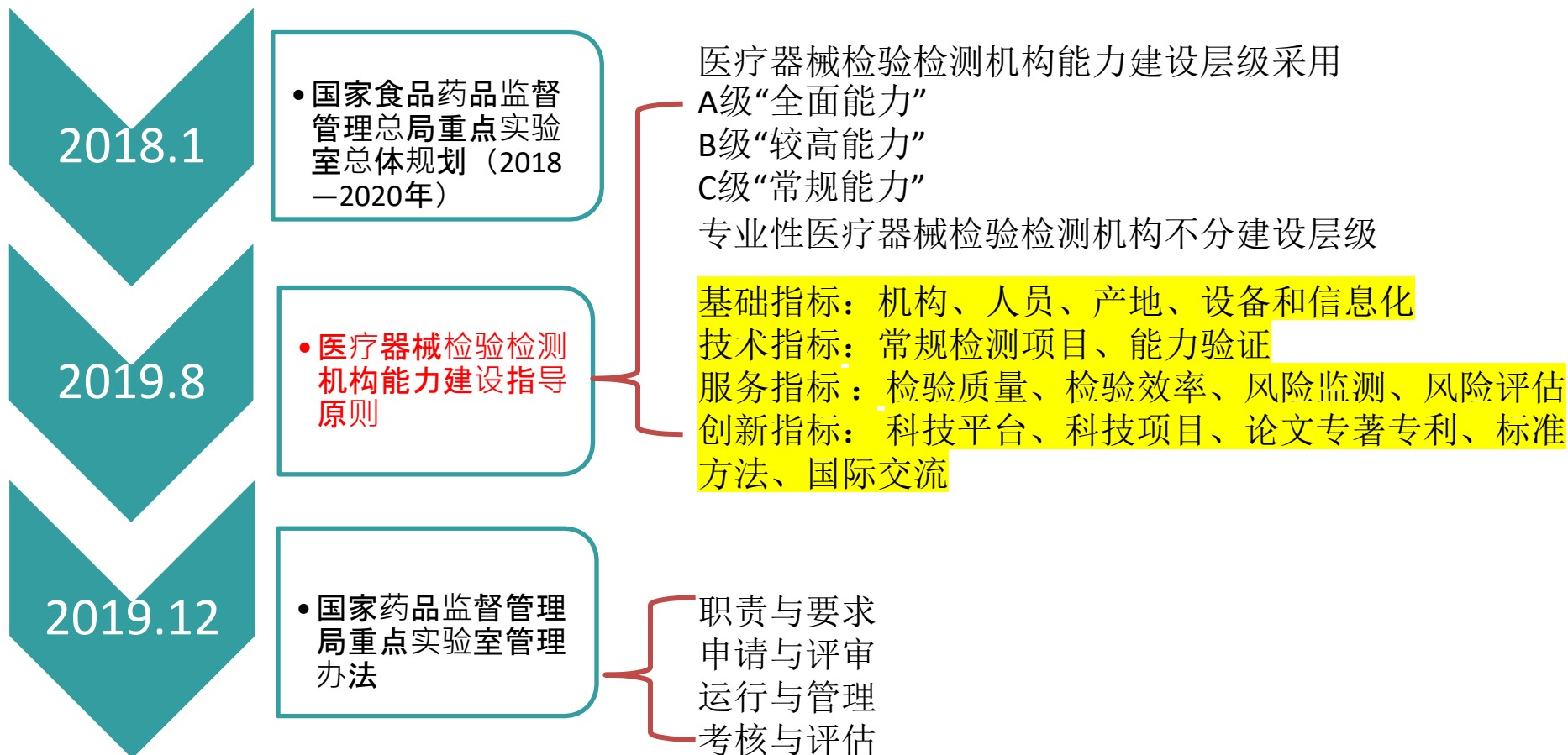


## 苏大卫生与环境技术研究所

2020-7-6 苏大卫生环所会议：  
高校企业剥离改革方案-苏大九月份完成



## CFDA 发文明确了医疗器械检测中心的建设方向和路径



## 根据国家医疗器械检测机构能力建设指导原则

- ◆基础指标：机构、**人员**、场地、**设备**和**信息化**
- ◆技术指标：常规检测项目、能力验证
- ◆服务指标：检验质量、检验效率、风险监测、风险评估
- ◆创新指标：科技平台、科技项目、论文专著专利、标准方法、国际交流

## 大动物实验及病理诊断的应用/植介入医疗器械临床前评价

### 存在的挑战



1. **人员团队建设及全球化病理诊断资格认证**
2. **实验技术/设备(硬切技术)**
3. **信息化建设(大动物繁育、使用过程数据溯源)**
4. **服务能力建设(医疗器械不良事件监控)**

# 医疗器械与药物在临床前研究方面的区别

## 1. 研发过程不同

**新药:** Non-human *in vitro* and *in vivo* Studies

Preclinical/Nonclinical Toxicology-Pharmacology

IND  NDA/BLA

**Human Studies**

Clinical Phase I Phase II Phase III

NCE=New Chemical Entity

IND=Investigational New Drug Application

NDA=New Drug Application

BLA=Biological License Application

**医疗器械:** *In vitro* and *in vivo* (animal) studies

Preclinical/Nonclinical Biocompatibility Testing

IDE  PMA

IDE=Investigational Device Exemption

PMA=Premarket Approval

### 检测指标的特点

- ◆ “剂量反应”的概念一般没有意义；考虑治疗的动物数量、时间，及功能的持续性；
- ◆ 预测医疗器械引起的局部组织效应；
- ◆ 使用细胞水平和整体生物模型水平，预测可能人体器官或组织**毒性**，**功效性和可行性**

## 2. 安全性评估方法不同

### Drugs

- Pure molecules
- Toxicology
- Short half-life
- Long market life
- Drug interactions
- Wrong drug/dose
- Clinically studied
- Good Manufacturing Practices (GMP); GLP

### Devices

- Complex components
- Biocompatibility (半定量化)
- Durable equipment
- Rapid product cycles
- Malfunction
- User error
- Bench studied
- Quality systems (ISO 9000); GLP

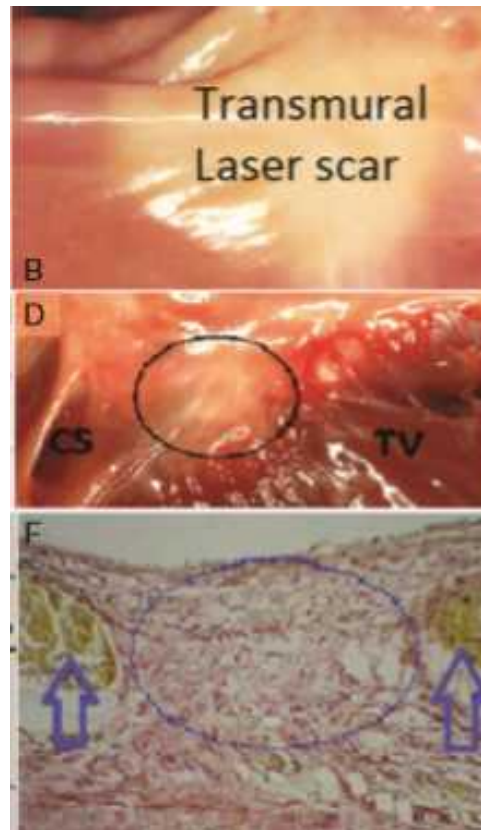


## 1. 风险管理原则 通过动物实验进行风险控制措施的有效性验证

- 可行性：如某些可吸收/不可吸收生物材料的筛选、器械装置的设计方案等
- 安全性：运用组织病理学技术的毒理学评价
- 有效性：医疗器械的功能验证（包括性能和操作）

### 心律失常激光消融光纤的动物实验

1. 了解在不同功率的激光对组织的穿透力（病理学）
  - a. 被穿透组织破坏的构成
  - b. 组织碳化
  - c. 组织汽化处的火山口样病灶的构成
  - d. 蒸汽爆破形成的壁内空洞
2. 了解激光作用后心脏内电位的衰减情况。
3. 了解激光对于窦房结、房室结、房室束及其束支的影响



## 2. 常见大动物实验的应用

动物实验的目的就是要模拟器械/材料在人体的使用情况，要选择临床预期接触部位与人体结构、功能相似的动物。比如猪的冠状循环在解剖学、血液动力学方面与人相似，常常作为血管支架类产品的评估首选



| 实验动物 | 应用范围                                 | 研究对象  |
|------|--------------------------------------|---|
| 兔    | 皮肤反应试验，眼科学研究，骨科研究                    | 骨科、齿科材料、眼科材料（人工角膜，人工晶体、视网膜裂孔封闭材料，泪道栓塞材料）、血管封堵材料、组织补片（脑膜补片、腹膜补片）、食管支架、气道支架 |
| 犬    | 药理，毒理研究；神经系统，循环系统，消化系统研究；口腔医学研究；骨科研究 | 血管支架、骨科材料、齿科材料、血管封堵材料、组织补片（脑膜补片、腹膜补片）、食管支架、气道支架、尿道支架                      |
| 猪    | 皮肤研究，心血管研究，齿科研究，骨科研究                 | 血管支架、人工血管，人工瓣膜、血管封堵材料、人工皮肤、组织补片（腹膜补片）、食管支架、气道支架、骨科材料                      |
| 羊    | 羊心血管研究                               | 血管支架、人工血管、人工瓣膜、骨科材料   |

## 3. 评价终点

- 新材料、具有已知生殖或发育毒性材料、用于特定人群的器械（如妊娠妇女），和/或器械材料有在生殖器官中存留潜能的器械宜进行生殖和发育毒性评价。
- 患者体内的任何有降解潜能的器械、器械组件或材料宜提供生物降解信息

| 器械分类         |                   |  | 生物学评价终点        |                |      |         |                     |                     |                    |                    |                   |                   |                    |                   |                  |                     |                  |  |  |
|--------------|-------------------|--|----------------|----------------|------|---------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|------------------|---------------------|------------------|--|--|
| 人体接触性质       |                   | 接触时间                                       | 物理和/或化学信息      | 细胞毒性           | 致敏反应 | 刺激或皮内反应 | 材料介导热原 <sup>a</sup> | 急性全身毒性 <sup>a</sup> | 亚急性毒性 <sup>a</sup> | 亚慢性毒性 <sup>a</sup> | 慢性毒性 <sup>a</sup> | 植入反应 <sup>a</sup> | 血液相容性 <sup>a</sup> | 遗传毒性 <sup>a</sup> | 致畸性 <sup>a</sup> | 生殖发育毒性 <sup>a</sup> | 降解性 <sup>a</sup> |  |  |
| 分类           | 接触                | A-短期(≤24h)<br>B-长期(>24h~30d)<br>C-持久(>30d) |                |                |      |         |                     |                     |                    |                    |                   |                   |                    |                   |                  |                     |                  |  |  |
| 表面接触<br>医疗器械 | 完好皮肤              | A  | X <sup>b</sup> | E <sup>b</sup> | E    | E       |                     |                     |                    |                    |                   |                   |                    |                   |                  |                     |                  |  |  |
|              |                   | B  | X              | E              | E    | E       |                     |                     |                    |                    |                   |                   |                    |                   |                  |                     |                  |  |  |
|              |                   | C  | X              | E              | E    | E       |                     |                     |                    |                    |                   |                   |                    |                   |                  |                     |                  |  |  |
|              | 黏膜                | A  | X              | E              | E    | E       |                     |                     |                    |                    |                   |                   |                    |                   |                  |                     |                  |  |  |
|              |                   | B  | X              | E              | E    | E       |                     | E                   | E                  |                    |                   | E                 |                    |                   |                  |                     |                  |  |  |
|              |                   | C  | X              | E              | E    | E       |                     | E                   | E                  | E                  | E                 | E                 |                    | E                 |                  |                     |                  |  |  |
|              | 破裂或损伤表面           | A  | X              | E              | E    | E       | E                   | E                   |                    |                    |                   |                   |                    |                   |                  |                     |                  |  |  |
|              |                   | B  | X              | E              | E    | E       | E                   | E                   | E                  |                    |                   | E                 |                    |                   |                  |                     |                  |  |  |
|              |                   | C  | X              | E              | E    | E       | E                   | E                   | E                  | E                  | E                 | E                 |                    | E                 | E                |                     |                  |  |  |
| 外部接入<br>医疗器械 | 血路,间接             | A  | X              | E              | E    | E       | E                   | E                   |                    |                    |                   |                   | E                  |                   |                  |                     |                  |  |  |
|              |                   | B  | X              | E              | E    | E       | E                   | E                   | E                  |                    |                   | E                 |                    |                   |                  |                     |                  |  |  |
|              |                   | C  | X              | E              | E    | E       | E                   | E                   | E                  | E                  | E                 | E                 | E                  | E                 | E                |                     |                  |  |  |
|              | 组织/骨/牙本质          | A  | X              | E              | E    | E       | E                   | E                   |                    |                    |                   |                   |                    |                   |                  |                     |                  |  |  |
|              |                   | B  | X              | E              | E    | E       | E                   | E                   | E                  |                    |                   | E                 |                    | E                 |                  |                     |                  |  |  |
|              |                   | C  | X              | E              | E    | E       | E                   | E                   | E                  | E                  | E                 | E                 |                    | E                 | E                |                     |                  |  |  |
|              | 循环血液              | A  | X              | E              | E    | E       | E                   | E                   |                    |                    |                   |                   | E                  | E <sup>d</sup>    |                  |                     |                  |  |  |
|              |                   | B  | X              | E              | E    | E       | E                   | E                   | E                  |                    |                   | E                 | E                  | E                 |                  |                     |                  |  |  |
|              |                   | C  | X              | E              | E    | E       | E                   | E                   | E                  | E                  | E                 | E                 | E                  | E                 | E                |                     |                  |  |  |
| 植入<br>医疗器械   | 组织/骨 <sup>c</sup> | A  | X              | E              | E    | E       | E                   | E                   |                    |                    |                   |                   |                    |                   |                  |                     |                  |  |  |
|              |                   | B  | X              | E              | E    | E       | E                   | E                   | E                  |                    |                   | E                 |                    | E                 |                  |                     |                  |  |  |
|              |                   | C  | X              | E              | E    | E       | E                   | E                   | E                  | E                  | E                 | E                 |                    | E                 | E                |                     |                  |  |  |
|              | 血液                | A  | X              | E              | E    | E       | E                   | E                   |                    |                    |                   |                   | E                  | E                 | E                |                     |                  |  |  |
|              |                   | B  | X              | E              | E    | E       | E                   | E                   | E                  |                    |                   | E                 | E                  | E                 |                  |                     |                  |  |  |
|              |                   | C  | X              | E              | E    | E       | E                   | E                   | E                  | E                  | E                 | E                 | E                  | E                 | E                |                     |                  |  |  |

## 挑战1： 人员团队建设及全球化资格认证

1. 专业技术高级、中级和初级岗位；其中硕士及以上学历占比 $\geq 30\%$ ，博士学历占比 $\geq 3\%$ （B级）

王守立



- CFDA 器审中心专家委员会委员；
- NAMS中国实验室首席病理学家；

刘璞



- NAMS中国实验室CEO；
- 美敦力医疗器械研发科学家

挑战：具有国际认证的兽医病理学家



德国海德堡大学病理学博士万珊 荣超



熟悉国际GLP规则运营的QA

挑战：熟悉国际GLP规则的QA和病理技术人员



## 挑战2：实验技术/设备

| 设备 | 综合性医疗器械检验检测机构 (A级)                             | 综合性医疗器械检验检测机构 (B级)                             | 综合性医疗器械检验检测机构 (C级)                                |   |
|----|--|--|---|---|
|    | 应具备满足监管需要的基本检验设备,设备种类≥600种(具体明细见附表1),参考原值≥2亿元。 | 应具备满足监管需要的基本检验设备,设备种类≥500种(具体明细见附表1),参考原值>1亿元。 | 应具备满足监管需要的基本检验设备,设备种类≥300种(具体明细见附表1),参考原值≥5000万元。 | 在所涉及的领域中,至少一个领域的实验室设备种数覆盖率≥90%(具体明细见附表1)。 |

| 序号 | 领域               | 主要仪器设备(种) | 综合性医疗器械检验检测机构 |      |      | 专业性医疗器械检验检测机构                  |
|----|------------------|-----------|---------------|------|------|--------------------------------|
|    |                  |           | A级            | B级   | C级   |                                |
| 1  | 生物安全性评价检验实验室     | 84        | ≥600          | ≥500 | ≥300 | 在所涉及的领域中,至少一个领域的实验室设备种数覆盖率>90% |
| 2  | 电气安全检验实验室        | 65        |               |      |      |                                |
| 3  | 环境试验检验实验室        | 10        |               |      |      |                                |
| 4  | 手术医疗器械检验实验室      | 85        |               |      |      |                                |
| 5  | 医用材料检验实验室        | 144       |               |      |      |                                |
| 6  | 电子医疗器械检验实验室      | 67        |               |      |      |                                |
| 7  | 中医医疗器械检验实验室      | 44        |               |      |      |                                |
| 8  | 体外诊断试剂检验实验室      | 71        |               |      |      |                                |
| 9  | 电磁兼容检验实验室        | 48        |               |      |      |                                |
| 10 | 口腔医疗器械检验实验室      | 75        |               |      |      |                                |
| 11 | 康复辅助类医疗器械检验实验室   | 36        |               |      |      |                                |
| 12 | 物理治疗医疗器械检验实验室    | 29        |               |      |      |                                |
| 13 | 临床检验用医疗器械检验实验室   | 17        |               |      |      |                                |
| 14 | 急救及生命支持医疗器械检验实验室 | 90        |               |      |      |                                |
| 15 | 医院用设备及器具检验实验室    | 57        |               |      |      |                                |
| 16 | 介入医疗器械检验实验室      | 33        |               |      |      |                                |
| 17 | 植入医疗器械检验实验室      | 71        |               |      |      |                                |
| 18 | 光学医疗器械检验实验室      | 50        |               |      |      |                                |
| 19 | 放射医疗器械检验实验室      | 61        |               |      |      |                                |
| 20 | 磁共振医疗器械检验实验室     | 12        |               |      |      |                                |



## 硬组织制片技术

Namsa指定 GLP体系，植介入材料硬切病理形态学诊断

德国EXAKT公司



苏州堪赛尔医学检验有限公司  
Namsa独家病理诊断代理商

步骤 1: 分切取材



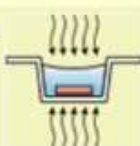
步骤 2:

固定  
脱水浸润



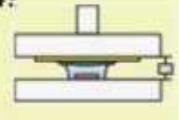
步骤 3:

包埋  
聚合



步骤 4:

样本  
安装



步骤 5:

样本  
饰面



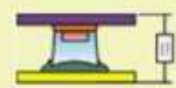
步骤 6: 干燥渗透

固化  
修复



步骤 7: 平行接接

载玻  
片



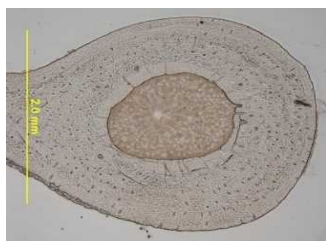
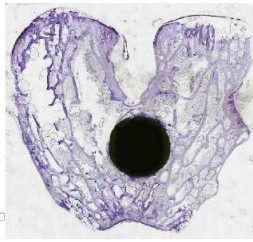
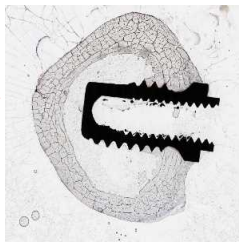
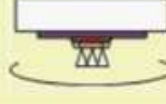
步骤 8:

薄片  
切割



步骤 9:

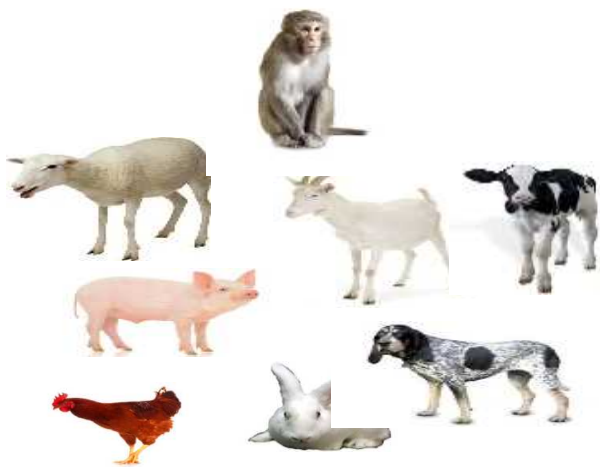
磨片  
抛光



## 挑战3：信息化建设的挑战

### 可溯源管理数据体系建设

#### 实验型大动物养殖基地



#### 研究中课题

“**标准化**大型实验动物用于植介入医疗器械临床前研究的品系筛查、规范建模、生物学评价、功效性评价和临床医生培训”

### 历史品牌

- 1.北京实验动物研究中心，比格犬为主
- 2.天津实验动物中心，成批供应实验兔。
- 3.上海实验动物研究中心，以兔和鼠为主。
- 4.云南灵长类实验动物中心。
- 5.四川大学实验动物中心。
- 6.中国医学科学院实验动物研究所，

### 建设中

海南海口、广东江门、江苏海门、广西防城港

### 筹建中

江西抚州、苏州古里

。。。



## 挑战4：服务能力的挑战

| 一级指标 | 二级指标 | 综合性医疗器械检验检测机构<br>(A级)  | 综合性医疗器械检验检测机构<br>(B级)  | 综合性医疗器械检验检测机构<br>(C级)  | 专业性医疗器械检验检测机构  |
|------|------|--|--|--|--|
| 服务指标 | 检验质量 | (1)保证出具的检验数据和结论客观、公正、准确、可追溯，不出具虚假检验数据和报告(否决项)；<br>(2)近三年，未受过主管部门或资质认定、实验室认可等监管部门行政处理或行政处罚(否决项)；<br>(3)年度报告书差错率 $\leq 1.5\%$ ，报告书事故率 $\leq 1\%$ 。 | (1)保证出具的检验数据和结论客观、公正、准确、可追溯，不出具虚假检验数据和报告(否决项)；<br>(2)近三年，未受过主管部门或资质认定、实验室认可等监管部门行政处理或行政处罚(否决项)；<br>(3)年度报告书差错率 $\leq 2.5\%$ ，报告书事故率 $\leq 2\%$ 。 | (1)保证出具的检验数据和结论客观、公正、准确、可追溯，不出具虚假检验数据和报告(否决项)；<br>(2)近三年，未受过主管部门或资质认定、实验室认可等监管部门行政处理或行政处罚(否决项)；<br>(3)年度报告书差错率 $\leq 3.0\%$ ，报告书事故率 $\leq 2.5\%$ 。 | (1)保证出具的检验数据和结论客观、公正、准确、可追溯，不出具虚假检验数据和报告(否决项)；<br>(2)近三年，未受过主管部门或资质认定、实验室认可等监管部门行政处理或行政处罚(否决项)；<br>(3)年度报告书差错率 $\leq 1.0\%$ ，报告书事故率 $\leq 1\%$ 。 |
|      | 检验效率 | (1)能按法规或约定时限要求完成医疗器械检验任务，年度履约率 $\geq 99\%$ ；<br>(2)能按照监管部门要求及时完成医疗器械安全应急检验和重大活动技术保障。   | (1)能按法规或约定时限要求完成医疗器械检验任务，年度履约率 $\geq 97\%$ ；<br>(2)能按照监管部门要求及时完成医疗器械安全应急检验和重大活动技术保障。   | 能按法规或约定时限要求完成医疗器械检验任务，年度履约率 $\geq 95\%$ 。  | 能按法规或约定时限要求完成医疗器械检验任务，年度履约率 $\geq 99\%$ 。  |
|      | 风险监测 | 针对医疗器械安全问题开展风险监测，每年向监管部门上报风险监测报告 $\geq 2$ 份。   | 针对医疗器械安全问题开展风险监测，每年向监管部门上报风险监测报告 $\geq 1$ 份。   | /  | 针对医疗器械安全问题开展风险监测，每年向监管部门上报风险监测报告 $\geq 1$ 份。   |

## 风险监测能力：医疗器械不良事件监管

- 1、136例**国际医疗器械严重不良事件**的统计与分析.中国医疗器械杂, 2020,42 (2) :166-171
- 2、55例**国际疝补片**召回分析及建议.中国医疗器械杂, 2020发表中
- 3、Non-active Implantable Medical Device Adverse Events : Investigation and Analysis of Recalls of **Osteosynthesis and Joint Replacement Implants in China** from 2011 to 2019 (发表中)
- 4、Investigation and Analysis of Recalls of **Cardiovascular implants** in the world from 2011 to 2020 (研究中)

- 1.产品问题-产品设计优化
- 2.使用问题-医生培训

如何用实验大动物进行植介入医疗器械临床医生培训?



## 1. 常见植介入医疗器械的类型

### 1. 结构性植入物

(取代或支撑器官/组织)

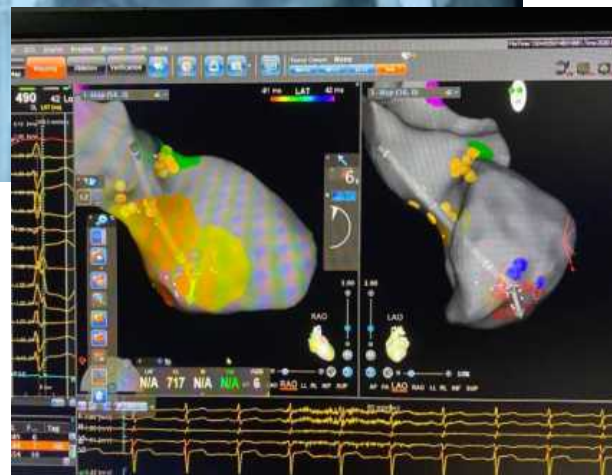
- 血管移植物
- 人工心脏瓣膜
- 人工关节
- 口腔植入物



### 2. 功能性植入物

(非结构性植入)

- 电刺激和传感器
- 血管内压力感受器



## 2. 常用兽医病理学技术

### 通用性技术

- 尸检 ( Necropsy Techniques )
- 影像 ( Imaging Techniques )
- 组织学 ( Histology )
- 镜检 ( Microscopy )

### 主要产品领域

- 骨科植入器械
- 心血管植入器械
- 生物可吸收材料

## ■ 尸检 (Necropsy Techniques)

- 确定移植物位点 (血管造影、X光片、磁共振成像和CT)
- 对各器官进行大体形态学测量、观察与描述
- 灌注固定



大体摄影



TTC/EVANS BULE

## ■ 影像 ( Imaging Techniques )

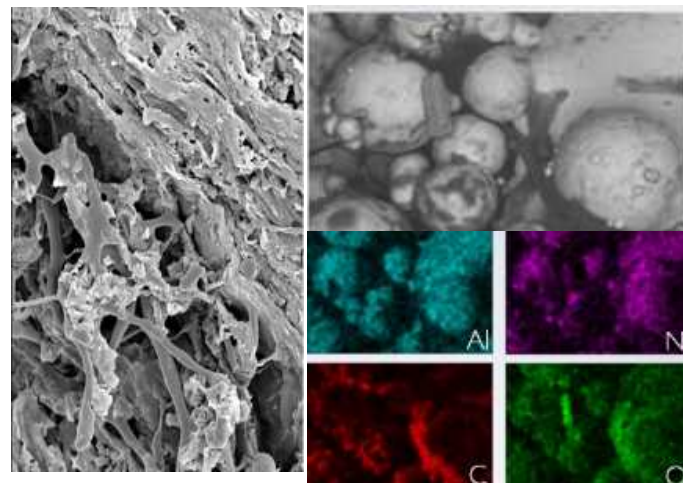
- X光片 ( X射线成像系统、Micro X-ray)
- Micro-CT
- SEM (低真空和高真空)
- SEM-EDS ( Scanning Electron Microscopy - Energy Dispersive X-Ray )  
光谱学 ( Spectroscopy )



**X射线成像系统**



评估植入性器械疲劳寿命  
结构异常、钙化  
确定骨密度、骨小梁构象测量



**SEM-能量色散X射线光谱仪**



## ■ 组织学 (histology)

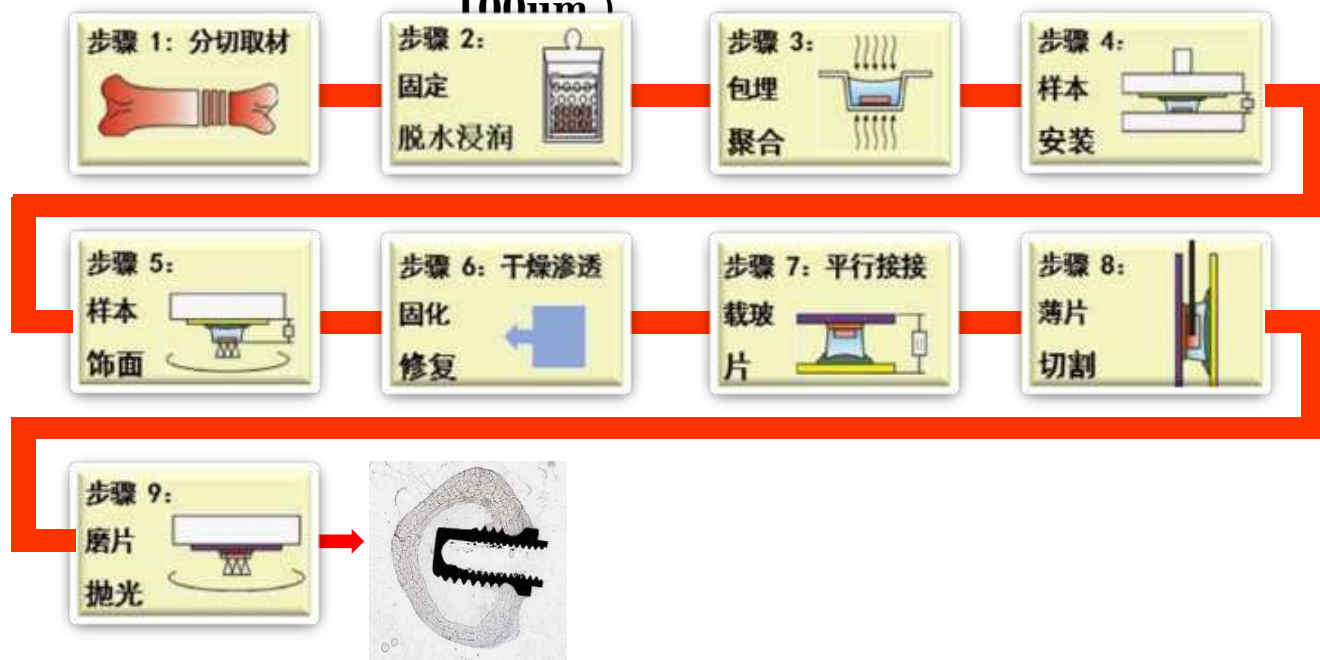
- 石蜡包埋 (Paraffin): 脱钙技术、可吸收植入物、高分子材料
- 塑料包埋 (Plastic): 甲基丙烯酸甲酯(MMA)

### GLP方案制定

- 植入物硬度
  - 软切或硬切?
- (生物)材料特性
  - 与试剂反应?
  - 制片时是否脱离?

### 微磨片技术 (30-

100um)







修切



乙醇脱水

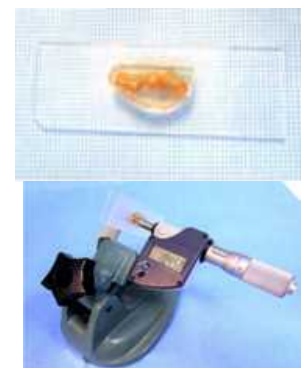


TECHNOVIT 7200 VLC



光聚合

贴片  
与  
测量



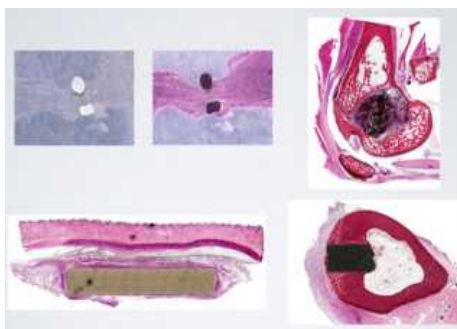
切片



打磨



染色



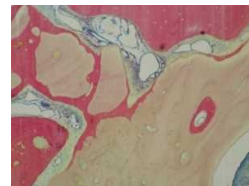
## ■ 组织化学技术

### ( histochemistry )

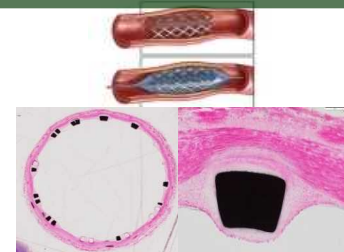
| 序号 | 染色技术                | 适用对象                    |
|----|---------------------|-------------------------|
| 1  | HE染色                | 观察骨及细胞等组织结构             |
| 2  | 甲苯胺蓝染色              | 观察新生骨                   |
| 3  | 亚甲基蓝酸性品红染色          | 做骨与种植体接触面积测量            |
| 4  | 亚甲基蓝碱性品红染色          | 观察新生骨                   |
| 5  | Masson-goldener三色染色 | 观察骨生成                   |
| 6  | Von Kossa 染色        | 观察矿化骨形态                 |
| 7  | Movat染色             | 观察矿化骨及新骨                |
| 8  | 血管支架磨片HE染色          | 观察血管数量与支架面积比值           |
| 9  | 血管支架磨片Movat染色       | 观察血管纤维蛋白等结构             |
| 10 | 血管支架磨片弹力纤维染色        | 观察血管弹力纤维等               |
| 11 | 番红O染色               | 观察软骨细胞及软骨基质等            |
| 12 | 天狼猩红染色              | 观察及区分多型胶原纤维等            |
| 13 | 荧光封片                | 长久保存染料标记, 避免荧光照射造成的信号淬灭 |



观察种植体骨结合



成骨材料成骨效果



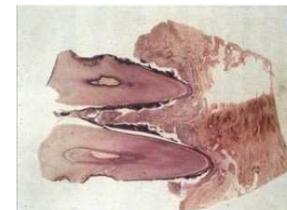
血管支架



牙槽窝的垂直向骨吸收, 切片中牙根右侧, 甲苯胺蓝染色



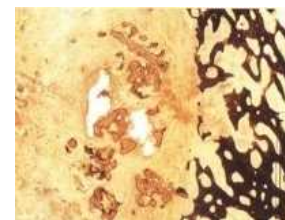
牙间区域的水平切片, 牙面附著牙结石向下延伸, Giemsa 染色



颌骨切片, 经脱钙处理后牙釉质丢失的颌骨标本, H.E染色



无牙颌过厚的齿槽粘膜, Van-Gieson 染色



下颌骨缺损切片, Kossa染色



种植体骨磨片, 亚甲基蓝酸性品红染色

## 免疫组织化学技术 (IHC)

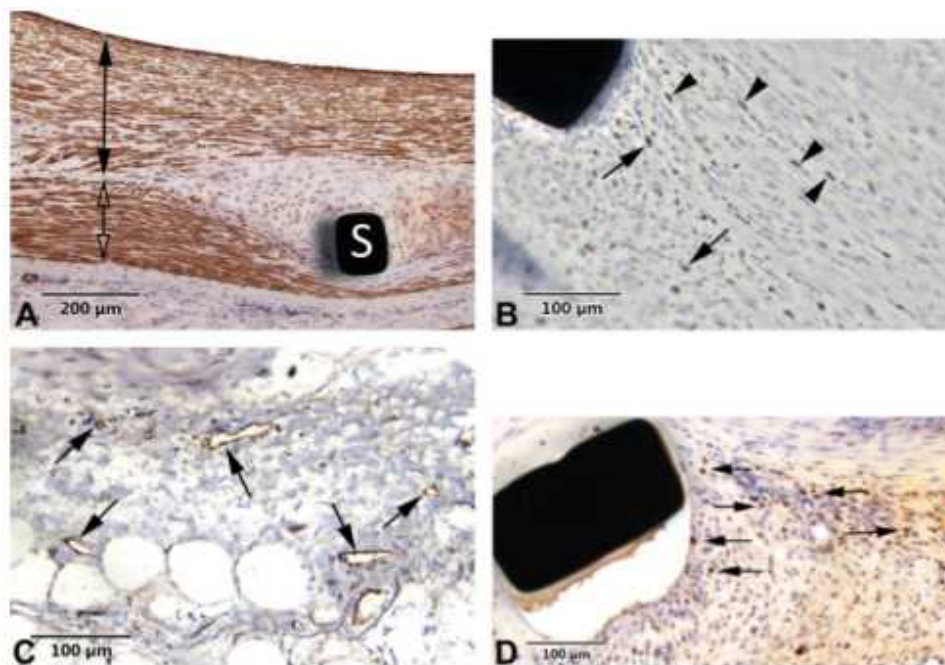
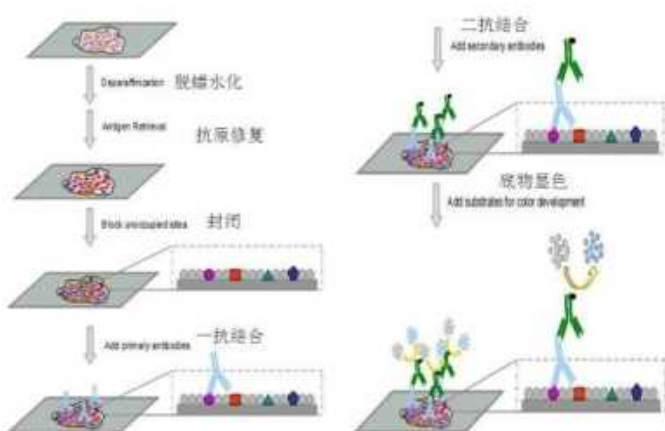


Figure 1. Representative images of the capability of Spurr's method epon-embedded tissue to provide available epitopes displaying high compatibility for immunohistochemistry. This compatibility is present regardless if its utilizing a rotary microtome under 5 μ sections ([A] [smooth muscle cell actin in the neointima = solid black double arrow and in the media = clear double arrow] and [B] [Ki67 labeling for apoptotic cells; solid black arrows and arrow heads]) or thicker sections ([C] [CD31 labeling for endothelial cells; solid black arrows, field adjacent to the device] and [D] [ki67; solid black heads]). The amount of metal content in any given device (black areas in sections) doesn't seem to affect the capabilities of the resin to label for immunohistochemistry.

# Thank You for Your Time

---

## 批评和指正

