

· 专家共识 ·

文章编号: 2095-9958(2021)07-0584-08

DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2021.07.02

脊柱椎间融合可降解植骨材料增材制造及临床试验流程 专家共识*

中国医学装备协会医用增材制造专业委员会

李春旭^{1△} 田静静^{2△} 雷鹏飞^{3△} 翟吉良^{1△} 朱皓^{4△} 李梦^{5△} 石志良^{6△} 景明^{7△} 李嘉浩^{1△} 赵宇^{1**}
肖骏^{4**} 张培训^{8**} 方忠^{4**} 戴红莲^{5**} 周钢^{9**} 胡懿邵^{3**} 孙晓丹^{10**} 邱贵兴^{1**}

(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 1. 骨科; 2. 医学科学研究中心, 北京 100730; 3. 中南大学湘雅医院骨科, 长沙 410008; 4. 华中科技大学同济医学院附属同济医院骨科, 武汉 430030; 5. 武汉理工大学材料复合新技术国家重点实验室, 武汉 430070; 6. 武汉理工大学机电工程学院, 武汉 430070; 7. 天津市医疗器械质量监督检验中心, 天津 300384; 8. 北京大学人民医院创伤骨科, 北京 100044; 9. 华中科技大学材料成形与模具技术国家重点实验室, 武汉 430074; 10. 清华大学材料学院新型陶瓷与精细工艺国家重点实验室, 北京 100084)

【摘要】 脊柱椎间融合术是脊柱外科的常规手术。植骨作为该手术的关键步骤之一, 目的是达到重建椎体间稳定性。现阶段临床上使用的植骨材料均存在较为明显的缺点, 而通过增材制造技术制备的可降解植骨材料有望解决现有问题。但由于其大部分尚处于临床前试验阶段, 研究者对于其制备和临床试验流程在国内外均缺乏统一认识和标准。因此, 本共识专家组经过多轮讨论, 从脊柱椎间融合可降解植骨材料的“增材制造流程”和“临床试验流程”两方面出发形成本共识, 为其在脊柱外科的临床试验阶段提供建议和指导。

【关键词】 椎间融合术; 植骨材料; 可降解; 增材制造; 临床试验

Expert consensus on additive manufacturing of degradable bone grafting materials for spinal interbody fusion and application procedures for clinical trials*

Medical Additive Manufacturing Professional Committee of China Medical Equipment Association

LI Chunxu^{1△}, TIAN Jingjing^{2△}, LEI Pengfei^{3△}, ZHAI Jiliang^{1△}, ZHU Hao^{4△}, LI Meng^{5△}, SHI Zhiliang^{6△},
JING Ming^{7△}, LI Jiahao^{1△}, ZHAO Yu^{1**}, XIAO Jun^{4**}, ZHANG Peixun^{8**}, FANG Zhong^{4**},
DAI Honglian^{5**}, ZHOU Gang^{9**}, HU Yihe^{3**}, SUN Xiaodan^{10**}, QIU Guixing^{1**}

(1. Department of Orthopaedics, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730; 2. Academic Medical Centers, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730; 3. Department of Orthopaedics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008; 4. Department of Orthopaedics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030; 5. State Key Laboratory of Advanced Technology for Composite Materials, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070; 6. School of Mechanical and Electrical Engineering, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070; 7. Tianjin Center for Quality Supervision and Inspection of Medical Devices, Tianjin 300384; 8. Department of Traumatic Orthopaedics, Peking University People's Hospital, Beijing 100044; 9. State Key Laboratory of Material Forming and Mould Technology, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074; 10. State Key Laboratory of Advanced Ceramics and Fine Processing, School of Materials, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

【Abstract】 Spinal interbody fusion is a routine operation in spine surgery. Bone grafting is one of the key steps in this operation to achieve intervertebral stability. There are obvious shortcomings in bone grafting materials used in clinic, and degradable bone grafting materials prepared by additive manufacturing technology are expected to solve the existing problems. But most of them are still in pre-clinical trials, and there is a lack of unified understanding and standards for their preparation and clinical trial process. After many discussions, we formulated this consensus based on the additive manufacturing process and the clinical trial process of degradable bone grafting materials for spinal interbody fusion, and provided recommendations and guidance for clinical trials in spine surgery.

【Key words】 Interbody Fusion; Bone Grafting Materials; Degradable; Additive Manufacturing; Clinical Trial

*基金项目: 国家重点研发计划(2018YFB1105504); 自主科研计划清华大学-北京协和医院2019年度合作课题(20191080871)

△共同第一作者

**通信作者: 赵宇, E-mail: zhaoyupumch@163.com; 肖骏, E-mail: jun_xiao@hust.edu.cn; 张培训, E-mail: zhangpeixun@126.com; 方忠, E-mail: Zhongfangzh@yahoo.com; 戴红莲, E-mail: daihonglian@whut.edu.cn; 周钢, E-mail: gangzhou@hust.edu.cn; 胡懿邵, E-mail: csuhuyihe@163.com; 孙晓丹, E-mail: sunxiaodan@tsinghua.edu.cn; 邱贵兴, E-mail: quguixing@126.com

脊柱椎间融合术是脊柱外科的常规手术^[1-3],植骨作为该手术的关键步骤之一,目的是加速骨融合以达到更好的临床效果^[4,5]。现阶段临床上使用的植骨材料,如自体骨^[6-8]、同种异体骨^[9,10]、异种骨^[11]以及人工骨^[12]均存在不同的缺点。增材制造是一种广泛应用于医疗领域的先进材料加工技术^[13],而通过增材制造技术制备的可降解植骨材料有望解决现有问题^[14,15]。由于可降解植骨材料大部分尚处于临床前试验阶段,研究者对于其增材制造制备和临床试验流程在国内外均缺乏统一认识和标准^[16,17]。因此,国家重点研发计划《可降解个性化骨科植入物的临床应用》课题组依托中国装备协会医用增材制造专家委员会,组织相关领域专家,针对“脊柱椎间融合可降解植骨材料增材制造及临床试验流程”展开深入讨论,整理完成本共识,以期后续相关材料研发和临床试验创造便利条件。共识将整个流程分为两个部分,分别为脊柱椎间融合可降解植骨材料的“增材制造流程”和“临床试验流程”。本共识以下内容以磷酸钙可降解生物活性陶瓷为例进行阐述。

1 脊柱椎间融合可降解植骨材料增材制造设计和制备流程

目前,各中心研发的可降解植骨材料虽在尺寸、形状、孔隙率方面各不相同,但其在增材制造设计和制备环节的流程基本是一致的;可分为了解临床需求、数据获取、植骨材料设计、植骨材料制备4个环节^[18],具体的流程图如图1所示。

1.1 了解临床需求

根据临床医师对植骨材料的需求,植骨材料除满足自身可降解性之外,还应达到以下标准:①达到无菌标准;②具有良好的生物相容性;③具有与骨组织接近的力学强度;④具有良好的骨融合效果;⑤匹配所选椎间融合器植骨仓尺寸。

1.2 数据获取

对椎间融合器植骨仓进行尺寸测量,建议应用三维扫描仪扫描测量,获取相关参数,根据以上参

数设计脊柱椎间融合可降解植骨材料,设计三维图和具体尺寸如图2A、2B。

1.3 植骨材料设计

植骨材料设计需满足以下性能要求^[19]:①具有良好的生物相容性、生物可降解性和成骨能力;②设计仿生三维多孔的微观结构;③与植入部位骨组织具有相近的力学性能。

在植骨材料的设计过程中建议有临床医师参与,保证虚拟植入和实际手术植入位置的一致性和术中操作的可行性。设计完成后,最终由临床医师审核确认后签字通过。

1.4 植骨材料制备

1.4.1 选择材料:以磷酸钙可降解生物活性陶瓷为例,由于其具有良好的生物相容性和骨传导性^[20],同时其降解产物安全性高^[21],符合作为可降解植骨材料的主要基材标准。

1.4.2 浆料调试:合适的浆料是增材制造技术制造植骨材料的关键,成型技术在流变特性方面要求浆料具备较大的固含量和较小的黏度。为满足工艺要求,建议浆料的固含量应该大于50% (体积比),以减少烧结收缩,从而避免后处理过程中产生的开裂和变形。同时打印要求浆料的黏度应不超过 $10 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ ^[22],以确保在打印后未固化的残留浆料可以从孔中清除。

1.4.3 选择打印设备:建议选择成型精度高、打印速度快的设备,以光固化3D打印设备为例,3D打印材料坯体时,打印层厚选择 $50 \sim 100 \mu\text{m}$ 。且设备应为具有资质的厂家生产的合格商业产品^[23],并需要满足以下条件:①层厚 $\leq 0.2 \text{ mm}$;②打印精度 $\leq 0.1 \text{ mm}$;③打印误差(形变率、三维偏移) $\leq 5\%$ 。

1.4.4 后处理:按照要求完成增材制造后,需要进行后处理^[24]。步骤如下:①去支撑:根据打印机原理,使用厂方推荐方法去除支撑体;②脱脂烧结:打印完成后,将洗净的植骨材料坯体置于马弗炉中,先升温至 400°C ,保温一定时间后再升温至 500°C ,保温一定时间后完成脱脂过程。随后升温至 1000°C ,保温一定时间



图1 脊柱椎间融合可降解植骨材料增材制造流程图

后完成烧结过程；③取出制件：要求使用专业工具，并结合模型特点，无损安全地从炉膛中取出；④质检：烧结等后处理工艺完毕后，需要对制件执行质检流程，满足临床应用的设计需求，材料表面应光滑，无残存支撑材料或粉末碎屑，质控人员签字并登记编号。打印烧结后的植骨材料成品及对应融合器如图2C所示。

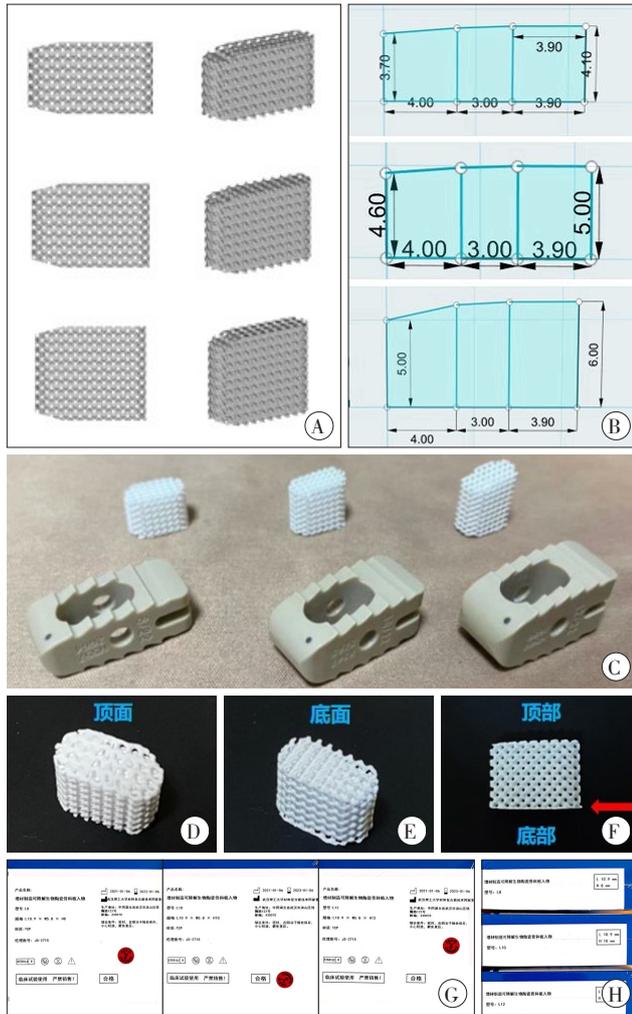


图2 三种不同型号可降解植骨材料

A. 三维图；B. 具体尺寸；C. 烧结后的成品及对应融合器；D~F. 外观图，D为顶面，E为底面，F为侧面（红色箭头指示凸起结构）；G、H. 灭菌后包装图，G为正面信息，H为侧面信息

制备出的植骨材料顶面具有一定弧度，而底面则较为平整（图2D和2E）。因打印时为确保第一层能够牢固黏附于成型平台，底面需要增加额外的曝光时间，导致样品从侧面观察底部会有额外的凸起结构（图2F中红色箭头处）。

1.4.5 材料灭菌要求：植骨材料需达到无菌标准。可采用⁶⁰Co射线或高温高压或环氧乙烷灭菌。⁶⁰Co射线灭菌需选择15 kGy或25 kGy作为灭菌剂量，具体选择方法参考标准GB 15981-1995^[25]；高温高压灭菌常用的杀菌温度为121℃和132℃，目前公认的最小暴露时间是121℃下30 min或预真空灭菌中132℃下4 min^[26]；环氧乙烷灭菌法是一次性医疗器械的主流灭菌方法，由于环氧乙烷是已知的致癌物质，灭菌后需要检测环氧乙烷残留量，结果应不大于10 mg/cm²^[27]。如图2G和2H所示，所有植骨材料消毒灭菌，单独包装，标记型号，术中根据需求单独拆包即可，灭菌有效期根据包装方式确定。

2 脊柱椎间融合可降解植骨材料临床试验流程

脊柱椎间融合可降解植骨材料临床试验流程应分为临床前材料生物安全性评价和性能检测、临床试验伦理申请、临床试验保险购买和临床试验开展四个环节，具体流程图如图3所示。

2.1 临床前材料生物安全性评价和性能检测

植骨材料应经过严格的检测流程方能应用于临床。检测环节主要包括临床试验前的生物安全性评价和临床使用产品的检验。

2.1.1 生物安全性评价：由于产品工艺和多孔导致的较大的比表面积，打印过程中可能引入新的生物学风险，需要对产品的生物安全性进行评价。建议检测内容包括但不限于：细胞毒性、皮内反应、致敏、遗传毒性、急性全身毒性、亚慢性全身毒性试验、植入、热原试验等^[28-32]。生物安全性评价需在有CMA（China Metrology Accreditation）/CNAS（China National Accreditation Service for Conformity Assessment）认证检测资质的检测机构进行，并由该



图3 脊柱椎间融合可降解植骨材料临床试验流程图

检测机构出具相应的生物学试验评价报告。生物安全性评价是进入临床试验前伦理审查的必要条件。

2.1.2 性能检测：植骨材料进入临床前需进行性能检测。按照《产品技术要求》对每个批次的产品进行抽样检测。检测可由具有CMA/CNAS认证检测资质的检测机构完成，并出具相应的检测报告。建议《产品技术要求》应主要包括但不限于以下几个方面：①材料和尺寸：检测产品材料的化学成分和组成，依据标准制定接收指标和试验方法^[33]。检测关键尺寸包括但不限于产品的长、宽、高和特定位置的曲率半径等；②结构：表征产品的结构。例如采用体视学方法、Micro-CT扫描等表征3D打印多孔结构，明确关键特征参数，如孔单元形态、孔径大小及其分布、丝径、孔隙率、平均孔隙截距、孔隙渐变梯度、内部连通性、多孔结构的厚度等；③力学性能：需进行产品动静态力学性能测试，如刚度、抗压强度等；④产品溶解和pH变化：制定接收标准^[33]；⑤细菌内毒素检验：增材制造工艺中多孔结构可能涉及细菌碎片的残留，需要针对细菌内毒素进行验证^[34,35]；⑥无菌检测：产品需达到无菌标准^[34,35]；⑦环氧乙烷残留量检测：如使用环氧乙烷进行灭菌时，需依据规定的方法进行残留量检测^[27]。以上所有检测合格并出具检测报告后，该批次的产品方可进入临床使用。

2.2 临床试验伦理申请

2.2.1 确定临床试验类型：新研发材料应用于临床前，需要通过医院伦理委员会的审查批准。首先需要明确的是研发材料是应用于研究者（医师/科研人员）发起的临床试验（investigator-initiated clinical trial, IIT）还是医药企业发起的临床试验（industry-sponsored clinical trial, IST），二者的申请流程和适用

的管理办法不同。如果是IIT，材料是以科学研究为目的，适用的法规是《医疗卫生机构开展临床科研项目管理办法》^[36]，执行相应科研部门的医学伦理程序^[37]；若是IST，适用的法规是《药物临床试验质量管理规范》^[38]和《中华人民共和国药品管理法》^[39]；如材料以上市为目的，则要按照相应的临床药理中心的流程进行。

2.2.2 伦理申请与注意事项：以IIT流程为例，经过2.1步骤并确定初步的研究方案后，再进行伦理申请（图4），主要内容包括伦理审查申请表、项目研究方案和受试者知情同意书三部分。伦理申请表的主要内容包括项目负责人的信息、研究项目所涉及的相关机构的合法资质证明以及研究项目的经费来源说明。项目研究方案包括但不限于：入组/排除标准、样本量估算、治疗方案、受试者费用说明和隐私保护等内容。样本量估算需要确定是否设对照组，计算方法以及脱落因素的考虑等。受试者费用说明需明确免费与收费项目、补助项目、受试者损害的医疗处理和赔偿等费用来源。知情同意书主要面向受试者，重点说明受试者承担的风险与收益、自由退出的权利、有关费用和补偿、个人信息保密等问题。

2.2.3 伦理审查：伦理审查由本单位伦理委员会进行，内容主要包括试验方案的设计与实施、试验的风险与收益、受试者的招募、知情同意书告知的信息、知情同意的过程、受试者的医疗保护、隐私和保密等内容。伦理委员会充分讨论后，做出批准、不批准、修改后批准、修改后再审、暂停或者终止研究的决定。研究者获得批准后方可开展临床试验。

2.3 临床试验保险购买

2.3.1 确定是否购买临床试验保险：《药物临床试验质量管理规范》提出了“申办方应对参加临床试验的受



图4 伦理申请内容

试者提供保险”的建议，申办方一般是指赔付责任主体即研究者，被保险人也多为申办方。对于研究者发起的科研临床试验来说，建议购买临床试验保险。

2.3.2 临床试验保险购买与注意事项：研究者需在有临床试验保险从业资质的保险公司购买保险。双方首先签署“保密协议”，保障信息安全和自身利益，保险方案需要根据临床试验内容确定“免赔额”“每人赔偿限额”“累计赔偿限额”“保险年限”和“特别约定”等附加条款内容。特别需要注意的是可与保险公司协商制定“相关性赔付比例”，根据不良事件与临床试验的相关性制定赔付比例。确定方案与报价后对保险公司出具的投保单内容进行确认并支付保单，在保险生效期内再进行临床试验。

2.4 临床试验开展

临床试验开展分为患者筛选、手术操作和注意事项、患者随访、中止临床试验标准和原因记录、临床试验不良事件处理五个方面，下文针对腰椎/颈椎退行性疾病患者展开的临床试验为例进行说明。

2.4.1 患者筛选：患者筛选时需遵循以下步骤：①门诊完善术前常规检查；②评估患者是否具有手术适应证及禁忌证；③若患者拟进行手术，再入院进行入排筛选：患者年龄在35~79周岁手术多发年龄范围，临床表现及影像学结果确诊为腰椎/颈椎退行性疾病，并愿意且能够签署知情同意书即可入组；若患者拒绝临床试验或存在对临床试验影响较大的其他疾病或情况，则被排除；④签署知情同意书：向患者详细解释项目，如研究内容、研究过程、受试者的获益和风险等，研究过程中试验相关费用由研究方支付，患者在充分知情基础上签署同意书；⑤完善试验相关实验室检查和临床检查，推荐实验室检查包括血常规、肝功能、肾功能、尿常规、红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate, ESR）、C反应蛋白（c-reactive protein, CRP）、降钙素原（procalcitonin, PCT），绝经前女性还需进行尿妊娠试验[尿人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin, HCG）]；临床检查包括12导联心电图、腰椎/颈椎正侧位X线检查、腰椎/颈椎CT+矢状位重建；⑥完善脊柱功能评估：推荐使用腰椎/颈椎日本骨科协会评估治疗分数（Japanese Orthopaedic Association scores, JOA）评分表和SF-36评分表；⑦完善研究病历填写。研究病历内容建议包括患者基本信息、生命体征、疾病信息、既往史、合并用药、各项检查报告和评分表等。

2.4.2 手术操作和注意事项

2.4.2.1 腰椎手术：常见的腰椎椎间融合术的手术方式包括前路腰椎椎间融合术（anterior lumbar interbody fusion, ALIF）、斜外侧腰椎椎间融合术（oblique lateral interbody fusion, OLIF）、后路腰椎椎间融合术（posterior lumbar interbody fusion, PLIF）、经椎间孔腰椎椎间融合术（transforaminal lumbar interbody fusion, TLIF）和经横突间腰椎椎间融合术（intertransverse lumbar interbody fusion, ILIF）等。此外，经皮椎间孔镜下腰椎融合术和单侧双通道内镜（unilateral biportal endoscopy, UBE）下腰椎融合术也是可选的微创融合方式。

手术操作均遵循标准的腰椎融合术操作方式，以TLIF手术为例^[40]：经椎间孔入路，常规显露病变椎间隙，牵开硬膜囊和神经根，摘除髓核并将椎间盘清除干净，充分显露终板骨质，最后用试模测试选择合适的融合器型号，再取相应匹配的植骨材料，使用前检查包装有效期。由于材料底部较顶部稍宽，从顶部装入较为容易，且能够依靠底层额外曝光散射产生的凸起结构卡紧。而如果从底部装入，则会破坏底部的凸起，装入后相对松动，在打击植入融合器时可能会发生脱落（图5A、5B）。

将植骨材料与腰椎融合器组配，并检查其贴合度和松紧度（图5C）。于椎间隙前方植入适量自体碎骨块并压实，将融合器打入椎间隙（图5D）。放置钉棒，适当加压，锁紧钉棒，C型臂X线机透视检查各钉棒角度和深度（图5E），随后关闭切口。

2.4.2.2 颈椎手术：对于颈椎手术，所采用的手术方式需包含颈椎前路椎间盘切除减压植骨融合术（anterior cervical discectomy and fusion, ACDF）的术式，包括但不限于单纯ACDF、前后路联合（即ACDF+颈椎后路单开门椎管减压术）、ACDF+后路内固定术等。ACDF遵循标准的手术规范流程^[40]：常规显露椎体和椎间盘，定位病变节段，撑开椎体，彻底切除椎间盘，探查硬膜外腔确认脊髓神经无受压。用试模测试选择合适的融合器型号和相应匹配的植骨材料（图6A~6C）。具体安装步骤同腰椎手术（图6D、6E）。

2.4.2.3 手术操作注意事项：①注意填充物与椎间融合器的匹配，避免植骨材料装入过松脱出或装入过紧碎裂；②注意分辨顶面和底面以确保贴合；③必要时可采用可吸收线等进一步固定；④打入融合器时注意植骨材料是否因震动而移位；⑤彻底冲洗，防止材料碎片残留。

2.4.3 患者随访（术后即刻、3个月、6个月、12个

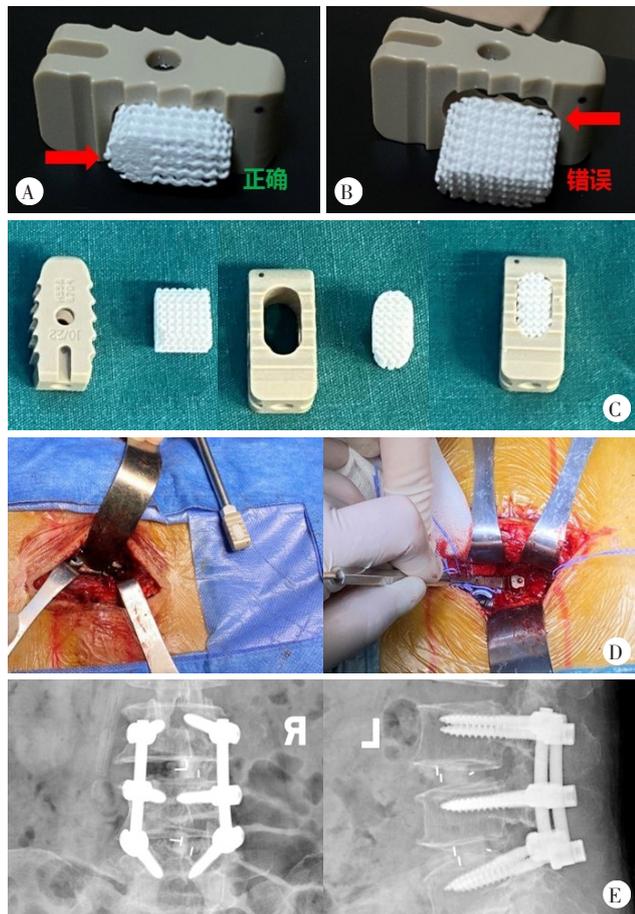


图5 可降解植骨材料安装示意图及腰椎手术影像学资料

A. 正确安装材料;B. 错误安装材料(红色箭头指示凸起结构);C. 材料安装至融合器内部;D. 材料植入人体内;E. 术中X线片

月): 患者随访时需复查试验相关实验室检查和临床检查, 并填写腰椎/颈椎JOA评分表、SF-36评分表和研究病历。复查X线和CT检查, 对不同时间的植骨材料骨融合情况进行观察。X线的融合标准可观察3个指标: ①终板之间出现骨桥和骨连续性; ②前骨桥中出现骨小梁结构; ③植骨材料周围无射线透过。若3个标准阳性考虑“融合”, 2个标准阳性考虑“可能融合”, 1个标准阳性考虑“可能未融合”, 射线可透过并无标准阳性则考虑“假关节”形成^[41]。而CT扫描的融合标准可分为5个等级: ①约30%的终板之间有骨桥出现, 可考虑“融合”(=A-1); ②骨桥小于30%, 考虑“可能融合”(=A-2); ③不确定出现骨桥, 考虑“不确定融合”(=A-3); ④没有骨桥或周围有射线透过考虑“可能未融合”(=A-4); ⑤植骨材料碎裂, 囊性射线透过区或螺钉周围射线透过, 考虑“假关节”形成(=A-5)^[42]。

筛选期和随访期患者的脊柱功能评分和腰椎/颈椎影像学资料评估采用双盲法, 由3名具有5年以

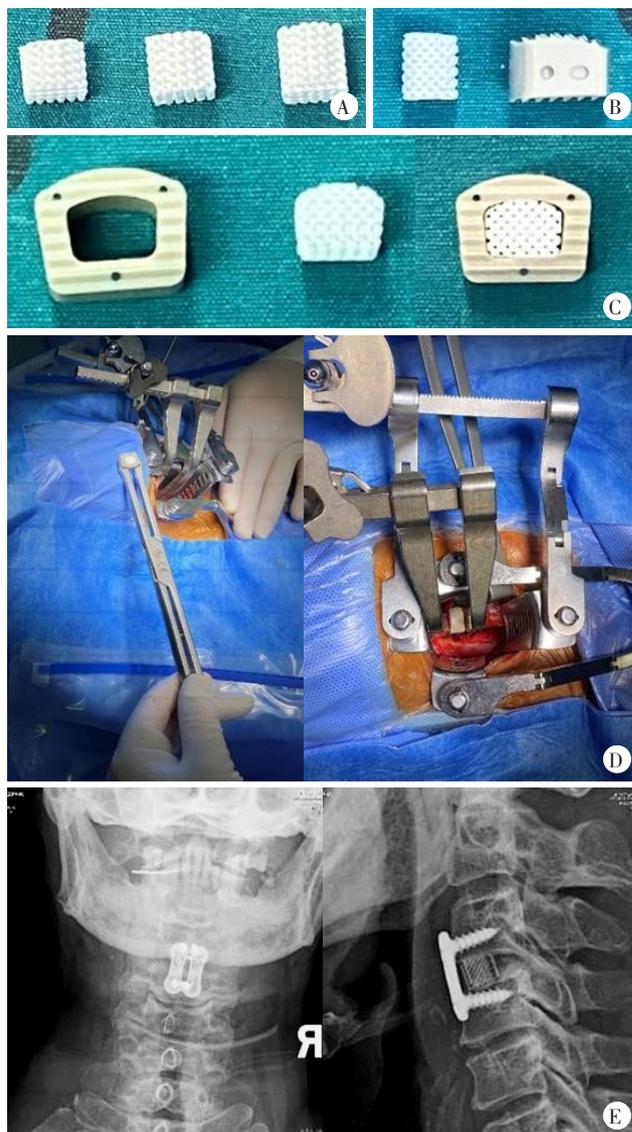


图6 可降解植骨材料和适配融合器实物图及颈椎手术影像学资料

A. 不同型号材料;B. 材料及适配融合器;C. 材料安装至融合器内部;D. 材料植入人体内;E. 术中X线片

上评估资历的研究人员进行评估。当随访满12个月和受试者恢复良好时, 即可完成临床试验随访过程。当受试者完成临床试验随访后, 若出现与临床试验可能相关的疾病或并发症, 仍可联系医师进行随访治疗, 以解除受试者的病痛和进一步观察该临床试验可能存在的远期并发症。

2.4.4 中止临床试验标准和原因记录: 如中止临床试验需遵循以下标准: ①受试者主观退出临床试验; ②试验期间发生不良事件而导致试验中止; ③受试者失访或出现影响试验数据评定的情况则中止临床试验。临床试验结束后需记录患者结束研究的日期, 若提前退出, 记录退出的原因。

2.4.5 临床试验不良事件处理：研究周期内发生的任何不良医疗事件，无论与试验器械是否有因果关系，均判定为不良事件。发现不良事件时，应对受试者进行积极干预，直至受试者病情得到控制，并如实记录不良事件，包括不良事件的名称、发生和终止的时间、严重程度、与已知事件的关系、采取的措施和转归，最后进行统计学分析。当判断该不良事件属于严重不良事件时，无论与试验产品有无关系，必须立即采取适当的治疗措施，同时在获悉后24 h内报告医院伦理委员会。不良事件发生期间根据保险条款规定进行相应赔偿。

3 结语

增材制造的可降解植骨材料由于其结构可设计性强，加工精细化程度高，在仿生骨组织方面具有显著的优势。未来有望在临床中得到广泛应用。本共识为脊柱椎间融合可降解植骨材料增材制造及临床试验流程提供参考模板，为扩展其在骨科及其他手术科室的临床应用提供基础。今后仍需不断规范可降解植骨材料增材制造设计、制备和临床试验流程中的原则和标准，以期实现可降解植骨材料增材制造及临床试验流程的有效性和统一化，加速其临床转化进程。

附：《脊柱椎间融合可降解植骨材料增材制造及临床试验应用流程专家共识》专家组成员
(按姓名汉语拼音排序)

白雪岭 常晓 陈华江 陈亮 崔秋菊 戴红莲 董玉雷 樊渝江 方忠 费琦 高海燕
 顾锐 郭开今 郝永强 何达 胡继平 胡懿邻 景明 康学文 赖毓霄 雷鹏飞 李春旭
 李慈 李方财 李嘉浩 李江龙 李军伟 李雷 李梦 李强 李忠海 林元华 刘华水
 刘军 刘瑞端 刘新宇 陆声 陆志东 罗小辑 马维虎 齐大虎 秦岭 邱贵兴 曲彦隆
 全仁夫 申才良 盛伟斌 石志良 苏瑾 孙晓丹 唐斌 唐家广 唐宁 田静静 王海
 王惠珍 王丽 王岩松 王以朋 王元一 韦兴 吴国锋 吴志宏 伍小沛 肖骏 徐韬
 薛佳佳 杨操 杨强 杨物鹏 姚浩群 于斌 于海龙 袁博 袁峰 翟吉良 张培训
 张啟维 张树军 张为 张文志 赵小文 赵岩 赵宇 赵政 郑龙坡 周钢 周晓中
 朱皓 朱雪松 卓祥龙 邹海波

参 考 文 献

- [1] Fenton-White HA. Trailblazing: The historical development of the Posterior Lumbar Interbody Fusion (PLIF). *Spine J*, 2021. Online ahead of print.
- [2] McClure JJ, Desai BD, Shabo LM, et al. A single-center retrospective analysis of 3- or 4-level anterior cervical discectomy and fusion: surgical outcomes in 66 patients. *J Neurosurg Spine*, 2020: 1-7.
- [3] Weiss HK, Yamaguchi JT, Garcia RM, et al. Trends in National Use of Anterior Cervical Discectomy and Fusion from 2006 to 2016. *World Neurosurg*, 2020, 138: e42-e51.
- [4] Parker RM, Malham GM. Comparison of a calcium phosphate bone substitute with recombinant human bone morphogenetic protein-2: a prospective study of fusion rates, clinical outcomes and complications with 24-month follow-up. *Eur Spine J*, 2017, 26(3): 754-763.
- [5] Slosar PJ, Josey R, Reynolds J. Accelerating lumbar fusions by combining rhBMP-2 with allograft bone: a prospective analysis of interbody fusion rates and clinical outcomes. *Spine J*, 2007, 7(3): 301-307.
- [6] Park JB, Yang JH, Chang DG, et al. Comparison of Union Rates Between Autogenous Iliac Crest Bone Graft and Local Bone Graft as Fusion Materials in Lumbar Fusion Surgery: An Evaluation of Up to 3-Level Fusion. *World Neurosurg*, 2020, 139: e286-e292.
- [7] Lee CS, Kang KC, Chung SS, et al. Incidence of microbiological contamination of local bone autograft used in posterior lumbar interbody fusion and its association with postoperative spinal infection. *J Neurosurg Spine*, 2016, 24(1): 20-24.
- [8] Ito Z, Imagama S, Kanemura T, et al. Bone union rate with autologous iliac bone versus local bone graft in posterior lumbar interbody fusion (PLIF): a multicenter study. *Eur Spine J*, 2013, 22(5): 1158-1163.
- [9] Jacobsen MK, Andresen AK, Jespersen AB, et al. Randomized double blind clinical trial of ABM/P-15 versus allograft in noninstrumented lumbar fusion surgery. *Spine J*, 2020, 20(5): 677-684.
- [10] Huang H, Jiang C, Feng Z, et al. Comparing the process of creeping substitution between allograft bone and local bone grafting in lumbar interbody fusion. *Eur Spine J*, 2014, 23(10): 2068-2074.
- [11] Löfgren H, Johannsson V, Olsson T, et al. Rigid fusion after cloward operation for cervical disc disease using autograft, allograft, or xenograft: a randomized study with radiostereometric and clinical follow-up assessment. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2000, 25(15): 1908-1916.
- [12] Babiker H, Ding M, Sandri M, et al. The effects of bone mar-

- row aspirate, bone graft, and collagen composites on fixation of titanium implants. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2012, 100(3): 759-766.
- [13] Li C, Pisignano D, Zhao Y, et al. Advances in Medical Applications of Additive Manufacturing. *Engineering*, 2020, 6(11): 1222-1231.
- [14] Kurd M, Cohick S, Park A, et al. Fusion in degenerative spondylolisthesis: comparison of osteoconductive and osteoinductive bone graft substitutes. *Eur Spine J*, 2015, 24(5): 1066-1073.
- [15] Zhu Y, Liu K, Deng J, et al. 3D printed zirconia ceramic hip joint with precise structure and broad-spectrum antibacterial properties. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 5977-5987.
- [16] Trombetta R, Inzana JA, Schwarz EM, et al. 3D Printing of Calcium Phosphate Ceramics for Bone Tissue Engineering and Drug Delivery. *Ann Biomed Eng*, 2017, 45(1): 23-44.
- [17] Resnick DK, Choudhri TF, Dailey AT, et al. American Association of Neurological Surgeons/Congress of Neurological Surgeons. Guidelines for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 16: bone graft extenders and substitutes. *J Neurosurg Spine*, 2005, 2(6): 733-736.
- [18] 戎宏涛, 张雪琴, 朱涛. 3D打印技术在脊柱外科中的应用进展. *中华神经外科杂志*, 2020, 36(1): 88-90.
- [19] Hollister SJ. Scaffold design and manufacturing: from concept to clinic. *Adv Mater*, 2009, 1(32-33): 3330-3342.
- [20] Dai H, Li S, Lu X, et al. Bone Formation Process of β -TCP Ceramics with Tetracycline Tracing. *J Wuhan Univ Technol: Mater Sci Ed*, 2004, 19(3): 14-17.
- [21] Dai H, Li S, Yan Y, et al. The osteogenesis process of tricalcium phosphate ceramics in vivo. *T Nonferrous Met Soc China*, 2003, 13(1): 65-68.
- [22] Huang X, Dai H, Hu Y, et al. Development of a high solid loading β -TCP suspension with a low refractive index contrast for DLP-based ceramic stereolithography. *J Eur Ceram Soc*, 2021, 41(6): 3743-3754.
- [23] 杨涛. 3D打印技术在陶瓷产品设计中的应用. *科技创新与应用*, 2016(26): 37-38.
- [24] Ma Y, Dai H, Huang X, et al. 3D printing of bioglass-reinforced β -TCP porous bioceramic scaffolds. *J Mater Sci*, 2019, 54(14): 10437-10446.
- [25] 袁洽勳. GB 15981-1995 消毒与灭菌效果的评价方法与标准. 北京: 中国标准出版社, 1995.
- [26] 胡金慧. GB 18280.1-2015 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. 北京: 中国标准出版社, 2016.
- [27] 骆红宇. GBT 16886.7-2015 医疗器械生物学评价 第7部分: 环氧乙烷灭菌残留量. 北京: 中国标准出版社, 2016.
- [28] 国家药品监督管理局. 无源植入性骨、关节及口腔硬组织个性化增材制造医疗器械注册技术审查指导原则. [2021-04-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggtg/ylqx-qtgg/20191015164601944.html>.
- [29] 国家药品监督管理局. 3D打印髌臼杯产品注册技术审查指导原则. [2021-04-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggtg/ylqxzhdyz/20200605103701247.html>.
- [30] 国家药品监督管理局. 3D打印人工椎体注册技术审查指导原则. [2021-04-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggtg/ylqxzhdyz/20200605103701247.html>.
- [31] 国家药品监督管理局. 椎间融合器注册技术审查指导原则. [2021-04-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20160426162201979.html>.
- [32] 吴平. GB/T 16886.1-2011 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. 北京: 中国标准出版社, 2011.
- [33] 卢建熙. YY/T 1558.3-2017 外科植入物 磷酸钙 第3部分: 羟基磷灰石和 β -磷酸三钙骨替代物. 北京: 中国标准出版社, 2017.
- [34] 由少华. GB/T 14233.2-2005 医用输液、输血、注射器具检验方法 第2部分: 生物学试验方法. 北京: 中国标准出版社, 2005.
- [35] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020年版. 四部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 156-160, 178-181.
- [36] 国家卫生计生委, 国家食品药品监督管理总局, 国家中医药管理局. 医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法. [2021-04-27]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593g/201410/9bd03858c3aa41ed8aed17467645fb68.html>.
- [37] 曹焯, 王欣, 曹玉, 等. 我国研究者发起的临床研究管理现状调查与分析. *中国新药与临床杂志*, 2018, 37(7): 395-400.
- [38] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会. 药物临床试验质量管理规范. [2021-04-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypzhcglbf/ypzhcglbfzhcwj/20200426162401243.html>.
- [39] 第十三届全国人大常委会第十二次会议. 中华人民共和国药品管理法. [2021-04-27]. http://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424608.html.
- [40] 邱贵兴, 戴剋戎. 骨科手术学. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 1320-1328, 1386-1388.
- [41] Hackenberg L, Halm H, Bullmann V, et al. Transforaminal lumbar interbody fusion: a safe technique with satisfactory three to five year results. *Eur Spine J*, 2005, 14(6): 551-558.
- [42] Faundez AA, Schwender JD, Safriel Y, et al. Clinical and radiological outcome of anterior-posterior fusion versus transforaminal lumbar interbody fusion for symptomatic disc degeneration: a retrospective comparative study of 133 patients. *Eur Spine J*, 2009, 18(2): 203-211.

公告和免责声明

本专家共识仅基于专家临床经验和多中心研究结果的建议, 不是制定医疗实践决定的唯一准则, 不应被用作惩戒医师的法规依据。本专家共识的全部陈述和建议主要基于部分专家的意见, 并非为科学证实的资料。本专家共识不包含未表达或隐含的内容, 同时也不保证适用于各种临床试验。所涉及内容不承担医患双方及任何第三方依据本专家共识所作任何决定所产生的任何损失的赔偿责任。本专家共识也不作为医患双方依据本专家共识提供的医疗建议所引发的使用者与患者或使用者与任何其他他人构成医患法律纠纷处理的法律依据。