

·综述·

含生长因子骨移植材料的研究进展和监管现状

郭晓磊 李晓云 孙嘉悌 金乐 郭亚娟 史新立

【摘要】 骨移植材料接受食品药品监督管理局(FDA)不同路径的监管审批,其预期的安全性和有效性可能只有FDA审评者清楚,临床医生有必要对监管过程有所了解。FDA的审批路径主要包括4个监管途径:510K批准、研究器械豁免/上市前批准(IDE/PMA)、人细胞、组织和细胞基产品(HTC/P)和再生医学先进治疗(RMAT)。骨再生修复过程中涉及到多种生长因子,如骨形态发生蛋白-2、4(BMP-2,4)、成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子、血小板源性生长因子(PDGF)和胰岛素样生长因子-1等。Infuse(BMP-2)是重组骨形态蛋白-2(rhBMP-2)与可吸收胶原海绵结合的骨移植材料。骨形成蛋白-1(OP-1)材料2001年获得FDA批准用于替代自体骨移植治疗长骨顽固性骨不愈合。PDGF-BB材料是rhPDGF与 β -磷酸三钙结合制成,2015年获得FDA批准用于踝关节融合术。iFactor™是P-15吸附在无机矿物物质上在水凝胶载体中制成的肽增强骨移植材料,2005年FDA批准可用于单节段颈椎前路椎间融合术。我国已有4家公司含生长因子的骨移植材料获得国家药品监督管理局批准,所含的生长因子均为rhBMP-2,与国外相比产品的种类还有很大的差距。组织工程骨材料是组织工程三要素即支架、细胞、生长因子的有效结合,将使骨移植材料的科技含量、有效性得到进一步提高。国家药品监督管理局对骨移植材料应根据产品组成进行分类细化,增加审批路径,提高监管水平,促进科研成果的转化。

【关键词】 骨再生; 骨移植; 骨替代材料; 生长因子; 骨形态发生蛋白

The research development and regulatory state-of-art of bone grafts with growth factors Guo Xiaolei, Li Xiaoyun, Sun Jiayi, Jin Le, Guo Yajuan, Shi Xinli. Center for Medical Device Evaluation, Beijing, China
Corresponding authors: Shi Xinli, shixl@cmde.org.cn

【Abstract】 Bone graft materials are subject to various regulatory approval pathways by the FDA (Food and Drug Administration). The expected safety and efficacy of bone grafts may only be clear to FDA reviewers, but difficult for clinical physicians to anticipate. The FDA's regulatory pathways mainly include of four pathways: 510K approval, IDE/PMA (Investigational Device Exemption/Premarket Approval), HTC/P (human cells, tissues, and cellular and tissue-based products), and RMAT (Regenerative Medicine Advanced Therapy). The bone regeneration process involves various growth factors, such as bone morphogenetic proteins-2, 4(BMP-2, 4), fibroblast growth factors, vascular endothelial growth factors, platelet-derived growth factors (PDGF), and insulin-like growth factor-1, etc. Infuse (BMP-2) is a graft material that combines rh-BMP-2 with an absorbable collagen sponge. OP-1 (BMP-7) was approved by the FDA in 2001 to replace autograft in treating recalcitrant long bone nonunions. PDGF-BB materials are made by combining rhPDGF with β -tricalcium phosphate, and were approved by the FDA in 2015 for surgical fusion of ankle. iFactor™ is a peptide-enhanced bone graft material manufactured by adsorbing P-15 onto inorganic mineral matter and hydrogel carriers, which was approved by the FDA in 2005 for anterior cervical discectomy and fusion in single-level procedures. Four products of rhBMP-2 enhanced bone grafts are approved in China. In comparison with foreign countries, there is a significant gap in the variety of products containing growth factors and bioactive factors in China. The medical device of tissue engineering consist of three basic elements of tissue engineering such as carrier, cell, and growth factors, which were combined effectively, and enhance the scientific content and effectiveness and bone grafts and bone graft substitutes. The National Medical Products Administration should refine the approval pathways for bone graft materials containing growth factors and bioactive molecules based on product composition, improve the timeliness of the regulatory process, and enhance translational scientific level.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2023.06.007

基金项目: 国家药监局中国药品监管科学行动计划第二批重点项目: 新型生物材料安全性有效性评价研究

作者单位: 100081 北京, 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

通信作者: 史新立, shixl@cmde.org.cn

【Key words】 Bone regeneration; Bone graft; Bone graft substitutes; Growth factor; Bone morphogenic protein

骨组织在自然情况下多可以自行再生修复,但在某些情况下,如骨不愈合、延迟愈合、肿瘤或创伤造成骨缺损,需要手术并行骨移植以促进骨的再生修复。此外,骨移植也在骨关节融合手术如脊柱融合术、关节翻修术中使用。在骨移植手术中,应用最多的专业是脊柱融合术,约占总的骨移植手术量的一半^[1]。在美国,骨移植数量从2001年的50万台/年,增加到2022年的100万台/年。据估计,世界范围内每年有200万台骨移植手术,骨移植已经成为仅次于输血的第2位的组织移植。因此,骨移植在各国均是很大的经济负担,也是影响患者生活质量的重要因素之一^[2]。

理想骨移植材料应具备以下三要素:①骨传导:提供能够容纳间充质干细胞、成骨细胞和破骨细胞的环境,对于骨移植的功能是至关重要。连通良好的网状结构为骨缺损部位提供支架,使前体细胞可以在支架内黏附、增殖、迁移、分化以及骨基质形成;②骨诱导:为招募、扩增和分化宿主间充质干细胞成为软骨细胞和成骨细胞的过程。材料中的骨诱导因子,可诱导邻近细胞迁移、募集、发育、分化和成骨;③骨生成:为使骨移植材料具有骨生成的属性,必须含有活的间充质干细胞、成骨细胞和骨细胞。骨生成性骨移植材料具有形成新骨所有细胞元素、生长因素和支架,骨生成性骨移植材料的“金标准”是自体骨,内含有成骨细胞和生长因子,可直接进行成骨。随着相关基础研究的发展,已逐渐设计、开发出多种具有预期性质,如成骨性、生物可降解性和生物相容性的生物活性材料,以更好用于骨移植修复^[3]。

一、骨材料的FDA监管

在美国,骨移植材料接受食品药品监督管理局(Food and drug administration, FDA)不同路径的监管审评,骨移植材料的预期安全性和有效性可能只有FDA审评者清楚,而临床医生难以预先掌握。因此,医生有必要了解骨移植材料监管的路径和标准。

上世纪八十年代, FDA开始监管骨移植材料,以确保骨移植材料的安全性和有效性。目前,因骨移植材料种类的不同, FDA的审评路径有所不同,共有4个审评路径: 510K批准、研究器械豁免/上市前批准(Investigational Device Exemption/Premarket Approval, IDE/PMA)、人细胞、组织和细胞基产品(human cells, tissues, and cellular and tissue-based products, HTC/P)和再生医学先进治疗(Regenerative Medicine Advanced Therapy, RMAT)^[4]。

510K路径用于审评的材料有脱矿骨、自体骨和合成材料,其使用目的是骨缺损填充而非稳定性重建。为获得510K批准,需要有基础研究、动物实验以及有限的临床试验^[5]。IDE/PMA路径用于审评的材料有III类药械组合医疗器械,包括重组人骨形态蛋白-2、7(recombinant human bone morphogenetic protein-2, 7, rhBMP-2, 7)、合成氨基酸活性肽-P-15等。为获得I级IDE批准,需要有人体临床试验。HTC/P路径用于

审评的材料有非结构性同种异体骨和细胞基同种异体骨。为获得HTC/P批准,需要有限的临床前和临床研究,无需进行FDA的上市前审批(premarket review)流程。RMAT路径用于审评再生治疗的药物,限定在细胞治疗、治疗性组织工程、人类细胞和组织产品,或上述治疗方法或产品的组合^[5]。

FDA目前监管的骨移植材料共4类,分别为:自体骨移植、同种异体骨移植、合成材料以及生长因子与生物活性分子材料^[6],具体见表1。

二、骨再生的分子生物学

骨修复过程可以分为连续三个阶段:炎症阶段、增殖阶段和重塑阶段。炎症阶段由一系列的生长因子调控。生长因子调控骨髓间充质干细胞的内向迁移、招募和增殖,接着分化为成骨细胞,软骨细胞,脂肪细胞和内皮细胞。炎症阶段的结果是形成一个初级骨痂。在增殖阶段,触发的骨膜反应,通过骨膜成骨或骨内软骨化过程,初级骨痂被不成熟的编织骨所取代。最后为骨重塑阶段,这个不规则的编织骨被转换为板层骨,完成骨整合^[7]。

骨再生修复过程中涉及到多种生长因子,如骨形态发生蛋白-2(bone morphogenic protein-2, BMP-2)、BMP-4、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)和胰岛素样生长因子-1(insulin-growth factor-1, IGF-1)等^[8]。在骨再生修复过程中,骨前体细胞、间充质干细胞等合成、分泌的生长因子,如VEGF、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、IGF-1和FGF等,参与骨修复过程中的成骨、成软骨、成血管、骨整合等过程(见图1)^[9]。

除BMP-1之外, BMPs都属于TGF- β 超家族成员。BMPs的作用是由受体激酶和Smads的转录因子调节。在所有的骨形态发生蛋白中, BMP-2、4、6、7、9均是诱导骨生长的因子^[10]。BMP-2参与促进间充质干细胞的分化, BMP-7参与促进血管生成。目前,只有2种BMPs得到了FDA的批准,即rhBMP-2和rhBMP-7^[11]。

BMP-9,也被称为生长分化因子-2(growth differentiation factor 2, GDF-2),在小鼠胎儿肝脏的cDNA文库中首先被鉴定出来,目前有许多文献报道了其在骨再生中的作用^[11]。已经证明, BMP-9可以促进间充质干细胞的成骨分化,并且在体外和体内均有骨形成作用^[12]。Gaihre等^[13]使用基于大鼠的支架策略来研究rhBMP-9与VEGF相结合的骨形成能力。结果发现, rhBMP-9增强了人间充质干细胞在支架表面的增殖、分化。同时, rhBMP-9也提高了碱性磷酸酶、I型胶原蛋白和骨钙蛋白基因的表达式。由于BMP-9是BMP家族中一个研究较少的成员,所以目前正在进行更多的研究,以了解其更多信息^[14]。

FGF在调节软骨形成、骨形成以及骨和矿物质沉积方面均有作用。FGF家族有22个成员,其中FGF-2、FGF-9和

表1 FDA 监管骨再生修复材料的类型及优缺点

材料类型	优点	缺点
自体骨	有骨传导、骨诱导、骨形成,“金标准”	取骨手术增加感染风险,取材量有限
自体骨:松质骨	表面积大,有利于再血管化	机械强度差
自体骨:皮质骨	机械性能稳定	相对于松质骨移植,需要更长的时间进行重建
自体骨:带血管皮质骨	移植后愈合时间较短,并且保存了移植物中的骨细胞和成骨前体细胞	很难获取和移植
骨髓抽吸物	可以通过微创手术获取	移植物中的干细胞数量少于预想的数量
富血小板血浆	价格低,易于获取,能够直接刺激间充质干细胞迁移到对应部位,减少需要获取的自体移植物的数量	个体的富血小板血浆与制备方法具有异质性
同种异体骨	数量充足,加工处理容易	传播疾病,免疫排斥
同种异体骨:松质骨	冷冻干燥会使移植物具有低残余湿度,且保质期为4~5年	低的机械强度
同种异体骨:皮质骨	力学强度好,可结构移植	炎症反应导致愈合缓慢
同种异体骨:脱钙骨基质	暴露天然BMPs,具有骨诱导性	不同批次和制造商的产品生长因子含量具有差异
合成材料	种类多,可制成注射型,可3D打印	无生长因子,空隙连接不理想
磷酸钙陶瓷	与骨组织相似的组成	机械强度大,难以塑形
磷酸钙	具有与骨最相似组成,是合成移植物的“金标准”	降解不可预测,因此不适合于承重区域
双相磷酸钙	兼具磷酸钙与羟基磷灰石的优点,吸收速率和力学性能的范围依赖合成比例	移植物机械强度依赖于组成比例
羟基磷灰石	具有很好的生物相容性,与磷酸钙相比,具有更高的拉伸与压缩强度。	移植物吸收慢
磷酸钙骨水泥	沉淀与析出反应使其更容易塑形	机械强度差
硫酸钙	成本低,易塑形	吸收与成骨不平衡,伤口渗出裂开的风险,缺乏机械强度
生物活性玻璃	与骨和组织进行化学结合,激活基因促进骨生成	具有生物活性的SiO ₂ 含量不足
生长因子和生物活性分子材料	有骨传导、骨诱导	长期效果研究少,有超适应证使用并发症,价格高
Infuse (BMP-2)	与自体移植相比,可能有更好的成骨能力,在吸烟患者中具有好的骨再生能力	超适应证使用可能会造成患者呼吸障碍,还存在异位成骨的风险
OP-1 (BMP-7)	在骨不愈合和脊柱融合术有很好的成骨性	异位成骨的风险
PDGF-BB	相比自体移植,并发症更少,并具有相似的临床结果	价格昂贵
iFactor (P-15)	成骨与自体移植具有相似的结果	移植物渗出水肿

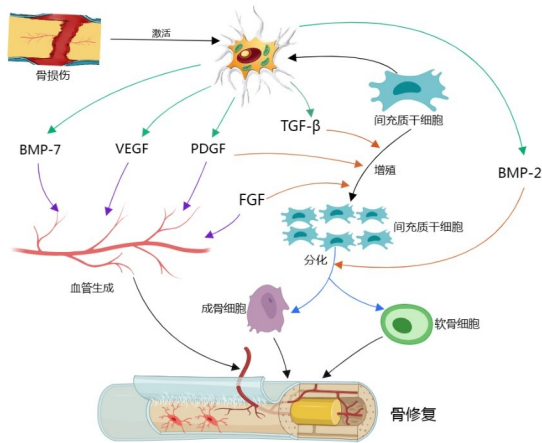
注: FDA=食品药品监督管理局; Infuse (BMP-2)、OP-1 (BMP-7)、PDGF-BB、iFactor (P-15)均为商品名称。BMP= bone morphogenic protein, 骨形态发生蛋; OP=osteogenic protein, 成骨蛋白; PDGF= platelet-derived growth factor, 血小板源性生长因子

FGF-18参与骨形成,并可能成为添加在骨移植材料中的候选生长因子。FGF-2成骨能力最强,能协同、介导Wnt/ β -catenin和BMP信号通路参与骨代谢的调控,增强骨形成能力,维持干细胞特性,促进骨折及软骨缺损的恢复,促成骨的协同效应会逐级放大^[15]。

VEGF是一个由VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E和胎盘生长因子组成的家族。VEGF是骨骼生长、胚胎发生和生殖功能中血管生成的调节因子。VEGF也在内皮

细胞的增殖、迁移和激活中起重要作用,VEGF通过骨形成生长因子刺激骨形成。在骨骼的重塑过程中,VEGF调节破骨细胞的功能^[16]。

PDGF参与血管生成和骨形成。PDGF家族由5种同源二聚体(AA, AB, BB, CC, DD)组成,由血小板 α 颗粒分泌。在骨骼中PDGF-BB是最活跃的PDGF亚型,是组织修复和再生的关键调节因子^[17]。目前,市场上有FDA批准的含PDGF-BB骨移植材料^[18]。



注: VEGF 表示血管内皮生长因子; PDGF 表示血小板源性生长因子; TGF- β 表示转化生长因子- β ; BMP 表示骨形态发生蛋白; FGF 表示成纤维细胞生长因子

图1 骨再生修复过程中生长因子作用级联流程图: 多种生长因子通过相互作用的级联过程参与骨修复过程中的成骨、成软骨、成血管、骨修复

三、含生长因子和生物活性分子的骨材料

BMP-2 是在骨移植材料中应用最早、使用最广泛的生长因子。Infuse (BMP-2) 是 rhBMP-2 与可吸收胶原海绵结合的移植材料, 2002 年 FDA 批准用于腰椎前路椎间融合术, 之后在 2004 年批准用于胫骨不愈合, 2007 年 Infuse 材料获得 FDA 批准也可用于上颌面重建手术, 目前 Infuse 也在颈椎、胸椎和腰椎融合手术中超适应症使用^[19]。Boden 等^[20]评估 Infuse (BMP-2) 用于腰椎后外侧融合的融合率, Infuse (BMP-2) 联合椎弓根螺钉内固定和仅用 Infuse 的融合率均为 100%。Glassman 等^[21]比较使用 Infuse (BMP-2) 的吸烟者与自体髂嵴骨移植的吸烟者在腰椎后外侧融合术后的融合率, 随访 2 年, Infuse (BMP-2) 的融合率达到 100%, 而自体髂嵴骨移植融合率仅为 76.2%。

OP-1 (BMP-7) 材料, 也称为成骨蛋白-1 (osteogenic protein-1, OP-1), 2001 年获得 FDA 批准用于替代自体骨移植治疗长骨顽固性骨不愈合^[22]。Friedlaender 等^[23]报道美国 Stryker biotech 生产的单包装量 4 ml 内含 3.5 mg OP-1 和 1 g 牛 I 型胶原治疗 124 例胫骨不愈合, 随访 8 个月, OP-1 组骨桥形成率为 75%, 自体骨移植为 84%, 统计学差异不明显。OP-1 在 2004 年获得 FDA 的批准用于腰椎后外侧融合术, 之后陆续在腰椎前路、颈椎前路获得较好的效果^[24-25]。

PDGF-BB 材料 (商品名 Augment) 是 rhPDGF-BB 与 β -磷酸三钙结合制成, 2015 年获得 FDA 批准用于踝关节融合术。DiGiovanni 等^[26]在 FDA 批准的 36 个医疗中心进行踝关节融合的前瞻性随机对照 (2:1) 非劣效性试验中, 应用 rhPDGF-BB 272 例 (rhPDGF 组), 自体骨移植 142 例 (自体骨组), 踝关节主要诊断创伤性关节炎 (48.2%)、骨关节炎 (34.3%)、类风湿性关节炎 (6.7%), 结果表明, rhPDGF 组全踝关节融合率为 66.5%, 自体骨组为 62.6%; 在安全性方面, 两组并发症的发生率相似 (rhPDGF 组 10.3% VS 自体骨组 14.8%)。研究者认

为, PDGF-BB 材料与自体骨移植具有相似的融合率, 且不良反应更少。Yamaguchi 等^[27]在脊柱横突间融合大鼠模型中证明 PDGF-BB 材料与自体骨相比未增加局部和全身的炎症反应。市场上还有其他用于牙科应用的 rhPDGF-BB 骨移植产品, 如 GEM 21S 材料, 同样是 rhPDGF-BB 和磷酸三钙移植的结合物, 在 2005 年获得 FDA 批准用于治疗牙周疾病^[28]。

P-15 (peptide-15) 是模拟 I 型胶原细胞结合域由 15 个氨基酸组成的多肽, 研究发现 P-15 与细胞结合的能力比其他多肽强 4500 倍, 可以调节力学和生物化学细胞间通路, 最终促进骨形成^[29]。iFactor™ 是 P-15 吸附在无机矿物物质上并悬浮在水凝胶载体中制成的肽增强骨移植材料, 2005 年 FDA 批准可用于单节段的颈椎前路椎间融合术^[30]。为比较 iFactor™ 与自体骨移植在颈椎前路椎间融合术的效果, Arnold 等^[31]进行了 FDA 批准的前瞻性随机单盲的研究, 病变节段 C₃~C₇, 骨融合标准选择了由 FDA 指定的 X 线评价方法。随访 2 年, 在 iFactor™ 组 148 名患者中有 144 例成功融合, 融合率为 97.30%; 在自体移植组 144 名患者中 136 例成功融合, 融合率 94.44%。在安全性方面, iFactor™ 组中有 6 例浅表感染, 无过敏反应, 自体移植组的再手术率高于 iFactor™ 组, 安全性评分 iFactor™ 组为 95.3%, 自体移植组为 90.73%。生长因子临床应用的顾虑之一是潜在诱发肿瘤的风险, 在 2 年的随访期间, iFactor™ 组有 2 例发生肿瘤, 其中 1 例为腰椎骨血管瘤, 1 例为肾癌; 自体移植组有 2 例发生慢性淋巴细胞性白血病。结果表明, iFactor™ 材料在颈椎退行性疾病手术中效果可靠、安全, 与自体移植骨结果相似。

四、国内含生长因子骨移植材料的现状

目前, 我国已有 4 家公司含生长因子的骨移植材料获得国家药品监督管理局批准, 其中国产公司 3 家, 进口公司 1 家。骨移植材料所含的生长因子均为 rhBMP-2, 生长因子的载体分别为明胶海绵 2 家公司, 磷酸钙和羟基磷灰石各 1 家公司。国家药品监督管理局为鼓励含生长因子和生物活性分子骨移植材料的产业发展, 已经颁布如《组织工程医疗器械产品生物材料支架细胞活性试验指南》《体外基因修饰系统药学研究与评价技术指导原则》《重组胶原蛋白生物材料命名指导原则》等十余项相关配套的法规, 以便加快科研成果的转化速度, 有利于开发药械组合、细胞基等高科技含量、高性能骨移植材料^[32]。

我国含生长因子和生物活性因子的骨移植材料与国外相比起步晚, 产品的种类还有很大的差距。为此, 应重视重组生长因子的基因工程、细胞工程、发酵工程等生产质量体系的建设; 重视载体材料尤其是天然胶原蛋白活性研究, 以及载体充分加载和可控释放生长因子的机理和产品质量稳定性验证; 重视生长因子相关的药物临床试验与载体相关器械临床试验的差异和联系, 开展丰富的、规范的基础研究和临床前研究。国家药品监督管理局对骨移植材料应根据产品组成进行分类细化, 增加审评路径, 改善技术审评环节时效性, 提高监管水平^[33]。

五、国内组织工程骨材料的监管

组织工程骨材料是组织工程类医疗器械产品的一种, 是

指采用组织工程技术和工艺制备,将支架材料单独或黏附具有生物活性的细胞或(和)生物活性因子后,植入人体组织或器官病变部位,以修复、改善、再生人体组织或器官结构与功能的医疗器械产品,通常由支架材料、具有生物活性的细胞或(和)生物活性因子组成。在组织工程类医疗器械产品中,生物活性因子是指,由天然存在或重组的机体、组织或细胞系产生(并纯化)的物质(如肽或蛋白质),或这类物质的合成类似物。传统的单纯支架材料移植、单纯的细胞及基因治疗产品不完全具备组织工程的支架、因子和细胞三要素基本特征,因而暂不定义为组织工程类医疗器械产品^[34]。

如组织工程类医疗器械产品具有医疗器械用途,同时含有发挥药理学、免疫学或者代谢作用的成分时,则按照药械组合产品管理。通常根据产品的首要作用方式判定为以药品作用为主或以医疗器械作用为主的药械组合产品。如产品不含发挥药理学、免疫学或者代谢作用的成分时,则按照医疗器械管理。除特殊规定外,如产品中的支架材料、生物活性因子、细胞分别独立包装,由临床医生在使用时组合,则其中的支架材料按照第三类医疗器械管理,生物活性因子、细胞均不作为医疗器械管理^[35]。

含生物活性因子的组织工程类医疗器械产品由组织工程支架材料(如脱细胞真皮基质、脱细胞肌腱和/或韧带、脱细胞骨、脱细胞软骨或脱细胞半月板、脱细胞血管基质等)和生物活性因子(如BMP-2等)组成,不含具有生物活性的细胞,则按照药械组合产品管理。如产品除生物活性因子外未添加发挥药理学、免疫学或者代谢作用的其他成分,则按照以医疗器械作用为主的药械组合产品管理(如:用于骨缺损、骨不连、软骨缺损、韧带断裂、肌腱断裂、半月板缺失等的填充修复,以及脊柱融合、关节融合及矫形植骨修复的含重组人骨形态发生蛋白质的组织修复材料;预期不添加具有生物活性的细胞和生物活性因子,但是经处理后会保留部分生物活性因子的支架材料产品^[34]。

含细胞的组织工程类医疗器械产品由组织工程支架材料(如脱细胞真皮基质、脱细胞肌腱和/或韧带、脱细胞骨、脱细胞软骨或脱细胞半月板、脱细胞血管基质等)和具有生物活性的细胞组成,可形成或尚未形成人体组织或器官(如皮肤、骨、软骨、半月板、肌腱、韧带或神经等),可含或不含生物活性因子(如骨形态发生蛋白-2等),也可添加或不添加发挥药理学、免疫学或者代谢作用的其他成分。如产品中的细胞属于药品管理范畴(不限定是否获得药品批号),则此类型产品按照药械组合产品管理。通常根据产品的首要作用方式判定为以药品作用为主或以医疗器械作用为主的药械组合产品^[34-35]。

自2002年美国FDA批准BMP-2用于腰椎单节段前路融合术以来,已有多种含生长因子的骨移植材料获得批准应用,适用范围也从脊柱融合术扩展到骨折不愈合和骨缺损修复等,收到了与自体骨相似或者更优的临床效果。组织工程骨材料是组织工程三要素即支架、细胞、生长因子的有效结合,将使骨移植材料的科技含量、有效性得到进一步提高。关于生长因子的安全性,文献报道生长因子相关的并发症如

移位骨化、炎性并发症、脂肪形成,可达20%~70%,有些甚至潜在致命性并发症,如颈部软组织肿胀、呼吸困难、吞咽困难^[19]。因此,安全性的相关基础研究和临床前研究应全面、充分,科学、有效的监管也是临床安全性得到保证的途径之一。

参考文献

- 1 Greenwald AS, Boden SD, Goldberg VM, et al. The Committee on biological, bone-graft substitutes: facts, fictions, and applications [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2001, 2: 98-103.
- 2 Campana V, Milano G, Pagano E, et al. Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2014, 25(10): 2445-2461.
- 3 Fillingham Y, Jacobs J. Bone grafts and their substitutes [J]. *Bone Joint J*, 2016, 98-B(1 Suppl A): 6-9.
- 4 Abjornson C, Brecevic A, Callanan T, et al. ISASS recommendations and coverage criteria for bone graft substitutes used in spinal surgery [J]. *Int J Spine Surg*, 2018, 12(6): 757-771.
- 5 Vaggelas A, Seimetz D. Expediting drug development: FDA's new regenerative medicine advanced therapy designation [J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2019, 53(3): 364-373.
- 6 Gillman CE, Jayasuriya AC. FDA-approved bone grafts and bone graft substitute devices in bone regeneration [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 130: 112466.
- 7 Schindeler A, McDonald MM, Bokko P, et al. Bone remodeling during fracture repair: The cellular picture [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2008, 19(5): 459-466.
- 8 Solheim E. Growth factors in bone [J]. *Int Orthop*, 1998, 22(6): 410-416.
- 9 Steinbrech DS, Mehrara BJ, Saadeh PB, et al. Hypoxia increases insulinlike growth factor gene expression in rat osteoblasts [J]. *Ann Plast Surg*, 2000, 44(5): 529-534; discussion 534-5.
- 10 El Bialy I, Jiskoot W, Reza Nejadnik M. Formulation, delivery and stability of bone morphogenetic proteins for effective bone regeneration [J]. *Pharm Res*, 2017, 34(6): 1152-1170.
- 11 Baldwin P, Li DJ, Auston DA, et al. Autograft, allograft, and bone graft substitutes: clinical evidence and indications for use in the setting of orthopaedic trauma surgery [J]. *J Orthop Trauma*, 2019, 33(4): 203-213.
- 12 Kang Q, Sun MH, Cheng H, et al. Characterization of the distinct orthotopic bone-forming activity of 14 BMPs using recombinant adenovirus-mediated gene delivery [J]. *Gene Ther*, 2004, 11(17): 1312-1320.
- 13 Gaihre B, Unagolla JM, Liu JY, et al. Thermoresponsive injectable Microparticle-Gel composites with recombinant BMP-9 and VEGF enhance bone formation in rats [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, 5(9): 4587-4600.
- 14 Beederman M, Lamplot JD, Nan GX, et al. BMP signaling in mesenchymal stem cell differentiation and bone formation [J]. *J Biomed Sci Eng*, 2013, 6(8A): 32-52.
- 15 Charoenlarp P, Rajendran AK, Iseki S. Role of fibroblast growth factors in bone regeneration [J]. *Inflamm Regen*, 2017, 37: 10.
- 16 Ogilvie CM, Lu CY, Marcucio R, et al. Vascular endothelial growth factor improves bone repair in a murine nonunion model [J]. *Iowa Orthop J*, 2012, 32: 90-94.
- 17 Sun H, Lu PP, Zhou PH, et al. Recombinant human platelet-derived growth factor-BB versus autologous bone graft in foot and ankle fu-

- sion: A systematic review and meta-analysis [J]. *Foot Ankle Surg*, 2017, 23(1): 32-39.
- 18 Zhang ML, Yu WW, Niibe K, et al. The effects of Platelet-Derived growth Factor-BB on bone marrow stromal Cell-Mediated vascularized bone regeneration [J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 3272098.
- 19 James AW, LaChaud G, Shen J, et al. A review of the clinical side effects of bone morphogenetic protein-2 [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2016, 22(4): 284-297.
- 20 Boden SD, Kang J, Sandhu H, et al. Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 to achieve posterolateral lumbar spine fusion in humans: a prospective, randomized clinical pilot trial: 2002 Volvo Award in clinical studies [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2002, 27(23): 2662-2673.
- 21 Glassman SD, Dimar JR3, Burkus K, et al. The efficacy of rhBMP-2 for posterolateral lumbar fusion in smokers [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2007, 32(15): 1693-1698.
- 22 Ozkaynak E, Rueger DC, Drier EA, et al. OP-1 cDNA encodes an osteogenic protein in the TGF-beta family [J]. *EMBO J*, 1990, 9(7): 2085-2093.
- 23 Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, et al. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2001, 83-A Suppl 1(Pt 2): S151-S158.
- 24 White AP, Vaccaro AR, Hall JA, et al. Clinical applications of BMP-7/OP-1 in fractures, nonunions and spinal fusion [J]. *Int Orthop*, 2007, 31(6): 735-741.
- 25 Vaccaro AR, Whang PG, Patel T, et al. The safety and efficacy of OP-1 (rhBMP-7) as a replacement for iliac crest autograft for posterolateral lumbar arthrodesis: minimum 4-year follow-up of a pilot study [J]. *Spine J*, 2008, 8(3): 457-465.
- 26 DiGiovanni CW, Lin SS, Baumhauer JF, et al. Recombinant human platelet-derived growth factor-BB and beta-tricalcium phosphate (rh-PDGF-BB/ β -TCP): an alternative to autogenous bone graft [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2013, 95(13): 1184-1192.
- 27 Yamaguchi JT, Weiner JA, Minardi S, et al. Characterizing the host response to rhPDGF-BB in a rat spinal arthrodesis model [J]. *JOR Spine*, 2021, 4(4): e1173.
- 28 Krishnan V, Lakshmi T. Bioglass: a novel biocompatible innovation [J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2013, 4(2): 78-83.
- 29 Bhatnagar RS, Qian JJ, Wedrychowska A, et al. Design of biomimetic habitats for tissue engineering with P-15, a synthetic peptide analogue of collagen [J]. *Tissue Eng*, 1999, 5(1): 53-65.
- 30 Sathe A, Lee SH, Kim SJ, et al. Comparative analysis of ABM/P-15, bone morphogenetic protein and demineralized bone matrix after instrumented lumbar interbody fusion [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2022, 65(6): 825-833.
- 31 Arnold PM, Sasso RC, Janssen ME, et al. i-Factor™ bone graft vs autograft in anterior cervical discectomy and fusion: 2-Year follow-up of the randomized Single-Blinded food and drug administration investigational device exemption study [J]. *Neurosurgery*, 2018, 83(3): 377-384.
- 32 国家食品药品监督管理总局. YY/T 1562—2017, 组织工程医疗器械产品生物材料支架细胞活性试验指南. 2017.
- 33 孙嘉悌, 张家振. 新材料骨植入医疗器械审评方法研究及相关思考 [J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2023, 20(5): 90-93.
- 34 中国食品药品检定研究院. 组织工程类医疗产品分类界定指导原则 [EB/OL]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/ylqxbzhgl/qxzqyj/20230915152823754807.html>, 2023.
- 35 国家食品药品监督管理局. 关于药械组合产品注册有关事宜的公告 [EB/OL]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfwj/20210727154135199.html>, 2009.

(收稿日期:2023-11-06)

(本文编辑:吕红芝)

郭晓磊, 李晓云, 孙嘉悌, 等. 含生长因子骨移植材料的研究进展和监管现状 [J/CD]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2023, 9(6): 373-378.

中华医学会