



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.6—1997
idt ISO 10993-6:1994

医疗器械生物学评价 第6部分:植入后局部反应试验

Biological evaluation of medical devices—
Part 6: Tests for local effects after implantation

1997-06-26 发布

1997-12-01 实施

国家技术监督局 发布

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
医 疗 器 械 生 物 学 评 价
第 6 部 分：植 入 后 局 部 反 应 试 验
GB/T 16886.6—1997

*

中 国 标 准 出 版 社 出 版
北 京 复 兴 门 外 三 里 河 北 街 16 号
邮 政 编 码：100045
电 话：68522112

中 国 标 准 出 版 社 秦 皇 岛 印 刷 厂 印 刷
新 华 书 店 北 京 发 行 所 发 行 各 地 新 华 书 店 经 售
版 权 专 有 不 得 翻 印

*

开 本 880×1230 1/16 印 张 1 字 数 23 千 字
1998 年 1 月 第 一 版 1998 年 1 月 第 一 次 印 刷
印 数 1—800

*

书 号：155066·1-14478

*

标 目 327—38

前 言

本标准等同采用国际标准 ISO 10993-6:1994《医疗器械生物学评价——第 6 部分：植入后局部反应试验》。

本标准的附录 A、附录 B 和附录 C 均为提示的附录。为方便本标准使用者查阅，在附录 C 的文献目录中添加我国有关标准目录，附加文献转载原文。

本标准由国家医药管理局提出。

本标准由国家医药管理局医用高分子产品质量检测中心归口。

本标准起草单位：国家医药管理局医用高分子产品质量检测中心。

本标准主要起草人：由少华、黄经春、王昕、朱雪涛、王科镭。

ISO 前言

ISO(国际标准化组织)是由各国标准化团体(ISO 成员团体)组成的世界性的联合会。制定国际标准的工作通常由 ISO 的技术委员会完成,各成员团体若对某技术委员会已确立的标准项目感兴趣,均有权参加该委员会的工作。与 ISO 保持联系的国际组织(官方的或非官方的)也可参加有关工作。在电工技术标准化方面 ISO 与国际电工委员会(IEC)保持密切合作关系。

由技术委员会正式通过的国际标准草案提交各成员团体表决,国际标准需取得至少 75% 参加表决的成员团体的同意才能正式通过。

国际标准 ISO 10993-6 是由 ISO/TC 194 国际标准化组织医疗器械生物学评价技术委员会制定的。

ISO 10993 的总题目是医疗器械生物学评价,由下列部分组成:

- 第 1 部分:试验选择指南;
 - 第 2 部分:动物福利要求;
 - 第 3 部分:遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验;
 - 第 4 部分:与血液相互作用试验选择;
 - 第 5 部分:细胞毒性试验:体外法;
 - 第 6 部分:植入后局部反应试验;
 - 第 7 部分:环氧乙烷灭菌残留量;
 - 第 9 部分:与生物学试验有关材料降解[技术报告];
 - 第 10 部分:刺激与致敏试验;
 - 第 11 部分:全身毒性试验;
 - 第 12 部分:样品制备与标准样品;
 - 第 13 部分:聚合物降解产物的定性与定量;
 - 第 14 部分:陶瓷制品降解产物的定性与定量;
 - 第 15 部分:涂层及未涂层金属和合金降解产物的定性与定量;
 - 第 16 部分:医疗器械降解产物和可沥滤物毒性动力学研究设计基本准则;
 - 第 17 部分:工业化灭菌的医疗器械戊二醛和甲醛残留量。
- 本标准的附录 A、附录 B 和附录 C 仅供参考。

引 言

本标准给出了医疗和齿科材料及器械生物学试验方法,用以评价其生物相容性。

ISO 10993-1 提供了生物学试验方法选择指南,其目的是在合理的前提下,尽量减少动物试验(见 ISO 10993-2)。与待选材料生物安全性有关的资料可能是有用的,因此在进行任何试验之前首先应进行文献检索。

本标准所描述的试验方法是根据那些已确立的植入试验。本标准描述了植入后局部反应研究的动物试验。用体内植入技术评价组织对材料的生物反应,可以得到其他试验所得不到的评价。

这些试验方法不一定适用于所有类型的医疗器械,提醒本标准使用者应针对试验材料的具体情况、应用情况和 ISO 10993-1 中的建议考虑所用方法的适用性。

ISO/TC 194 欢迎为本标准的进一步发展提供信息。

中华人民共和国国家标准

医疗器械生物学评价 第6部分:植入后局部反应试验

GB/T 16886.6—1997
idt ISO 10993-6:1994

Biological evaluation of medical devices—
Part 6: Tests for local effects after implantation

1 范围

本标准规定了在肉眼和显微镜观察水平上评价材料植入活体组织内局部反应的试验方法。

本标准适用于植入到活体某一部位组织内试验材料的生物学安全性评价。植入物不承受机械或功能负荷。局部反应的评价系根据试验样品引起的组织反应,与已经临床确认可接受的医疗器械所用材料引起的组织反应进行比较并作出判定。

植入后局部反应试验方法适用于评价亚慢性反应(短期,12周以内),或慢性反应(长期,12周以上)。

2 引用标准

下列标准所包含的条文,通过在本标准中引用而构成本标准的条文。本标准出版时,所示版本均为有效。所有标准都会被修订,使用本标准的各方应探讨使用下列标准最新版本的可能性。

GB/T 16886.1—1997 医疗器械生物学评价 第1部分:试验选择指南(idt ISO 10993-1:1992)

ISO 10993-2:1992 医疗器械生物学评价——第2部分:动物福利要求

3 植入试验方法通则

3.1 总则

本标准采用 GB/T 16886.1—ISO 10993-1 中给出的定义。

本章中的规定适用于第4~6章中描述的试验方法。

试验研究人员应周密设计试验方案,以便能从所用的每只动物获取到最多的信息(见 ISO 10993-2)。

3.2 植入样品的制备

3.2.1 固体材料(不包括粉剂)

试验材料的物理特性(形状、密度、硬度、表面光洁度)可影响组织对试验材料的反应性质。

每一植入物都应经过与最终产品相同的制造、处理、污物清除及灭菌过程。

植入样品制备并灭菌后,应特别注意在植入前或植入过程中不使其受到擦伤、损坏或任何污染。

3.2.2 非固体材料(包括粉剂)

非固体材料包括液体、糊状物和颗粒状物,与3.2.1中规定的材料不同,可在使用前将其成分分调合并并在不同时间后种植(如骨水泥、齿科材料)。

这些材料可以装在管内做植入后局部反应试验,常用的有聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)或聚四氟乙烯(PTFE)管。

试验前将管子用 70%乙醇(V/V)和蒸馏水清洗,并经高压蒸汽或其他临床使用的适当的方法灭菌。以新鲜混合状态进行试验的材料应进行微生物学检验。

按照生产厂的说明制备试验材料。将材料装入管中,管端部充填平整。应防止试验材料管外表面受到污染,避免管内存有气泡,确保管内填充材料端部表面及管子端部光滑。

注 1: PE 管高压蒸汽灭菌时可能会变形。PTFE 管在切片机上切片较困难,如管子保留在组织块内一起切片,最好用同样尺寸的 PE 管或 PP 管代替。

3.2.3 对照材料

对照样品的尺寸、形状,特别是表面条件,应尽可能与试验样品一致。如试验材料装在管内,对照样品则应为与管子同样材料的杆状体,且其直径与管子外径相同。对照样品所采用的处理、清洗及灭菌方法应能使其保持可接受性和良好的对照特性。

对照材料应选择其临床应用确定的用途与待选试验材料预期用途一致的材料,可不受附录 A 和附录 C 中 C1 章中规定的限制。

3.3 动物、组织、试验周期、外科手术、术后护理、无痛处死

3.3.1 动物与组织

应按照国家标准和/或 ISO 10993-2 规定的实验动物要求饲养动物。

应根据植入试验样品的大小、试验周期、动物寿命,以及种属间硬组织和软组织生物反应的差异等因素选择试验动物。

皮下组织和肌肉内的短期试验,一般可选用小鼠、大鼠、豚鼠和家兔中的一种。

皮下组织、肌肉和骨内的长期试验,一般可选用大鼠、豚鼠、家兔、狗、绵羊、山羊、猪或其他寿命较长的动物中的一种。

试验样品与对照材料应以相同条件植入到同一年龄、性别,同一品系同种动物的相同解剖部位。植入物的数量和大小根据试验动物及其解剖部位的情况而定。

3.3.2 试验周期

对植入材料局部组织反应评价时,分为短期试验(12 周以内)和长期试验(12 周以上)两种。

选择的试验周期应能使相应的生物学反应达到一稳定状态。植入材料的局部生物反应与材料的特性及手术创伤有关。术后植入物周围组织结构的改变随时间而变化。通常情况下,一周观察期内发现细胞活性增高,接着转入过渡期。在 9~12 周后肌肉和结缔组织中细胞群呈稳定状态,随动物品种的不同而异。骨组织内植入可能需要较长的观察期。

短期植入可选择表 1 规定的试验观察期,长期植入可按表 2 的规定选择。

表 1 皮下组织、肌肉短期植入试验观察期选择

动物品种	植 入 期				
	1	3	4	9	12
小鼠	×	×		×	
大鼠	×		×		×
豚鼠	×		×		×
兔	×		×		×

表 2 皮下组织、肌肉、骨长期植入试验观察期选择

动物品种	植 入 期 周				
	12	26	52	78	(104)
大鼠	×	×	×		
豚鼠	×	×	×		
家兔	×	×	×	×	
狗	×	×	×	×	×
绵羊	×	×	×	×	×
山羊	×	×	×	×	×
猪	×	×	×	×	×

根据试验材料的预期用途选择植入期。并非所有的植入期都是必需的(见 GB/T 16886.1—ISO 10993-1),104 周的观察期可作为一选择性周期参考。

第 4、5、6 章规定了每一动物的植入数量和每一观察期的动物数量,试验样品的植入数量应足以保证最后从评价的样本量中能得到有效的结果。

3.3.3 外科手术

麻醉动物。去除(剪、剃或其他适当方法)手术区毛发,消毒手术区。应避免动物毛发与植入物或创面接触。植入步骤按 4、5、6 章中的规定进行。

手术技术可能对植入结果有较大影响。手术应在无菌状态下进行,并采用对植入部位损伤最小的方法。

术后用创口夹或缝合线闭合创口,并注意保持无菌。

3.3.4 术后评价

在植入期内适当的间隔期观察每只动物,并记录任何异常现象,包括局部、全身和行为异常。

3.3.5 无痛处死

试验期结束时应采用超剂量麻醉或其他人道的方法将动物无痛处死(见 ISO 10993-2)。

3.4 生物学反应评价

通过对不同时间内的肉眼观察和组织病理学试验反应分级和记录来评价生物学反应,并比较试验材料和对照材料的生物学反应。

对相同部位相对应的每一对照植入物与试验植入物进行比较,以将组织和植入物之间相对运动产生的反应降至最低限度(见注 2)。

注 2: 柱状样品的观测部位应是柱的中部;带槽的柱状植入物,其槽间的中央部位及平顶端面处适合于评价。

对于装入管内的非固体或颗粒材料,管的末端部是唯一适于评价的区域。

3.4.1 肉眼观察评价

用低倍放大镜检查切下的植入部位组织,记录观察到的组织反应的特性和程度。

3.4.2 组织学制备——植入物取样和标本制备

为了评价局部生物学反应,切取的组织标本应包括植入物及其周围足够多的未受到影响的组织。对切取的试验和对照植入物组织块进行处理,以便进行组织病理学和其他有关研究。

采用常规技术处理组织标本时,组织包膜在放入固定液之前或之后可能会被弄破,应报告植入物表面和组织床的状态,采用此技术处理标本,紧靠植入物的组织层通常会被破坏。

对植入物/组织界面处进行研究时,推荐将完整组织包膜与在原位使用硬塑料的植入物一起包埋,采用适当的切片、磨片技术制备组织学切片。事实表明,使用塑料包埋技术对界面组织不会造成明显改变。

3.4.3 组织学评价

组织反应程度系根据对植入物/组织界面至具有正常组织和血管特性未受影响区域距离的测量来确定,记录与植入物尺寸有关的切片定位,及植入物定位、切片数量和组织块的几何形状。

应评价和记录的生物反应指标包括:

- a) 纤维化/纤维囊腔和炎症程度;
- b) 由组织形态学改变而确定的变性;
- c) 材料/组织界面炎性细胞类型,即嗜中性白细胞、淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性白细胞、巨噬细胞及其他多核细胞的数量和分布;
- d) 根据核碎片和/或毛细血管壁的破裂情况确定是否存在坏死;
- e) 其他指标,如材料碎片、脂肪浸润、肉芽肿等;
- f) 对于多孔植入材料,定性、定量测定长入材料内的组织。

对于骨组织,主要观测组织与材料的界面处,应评价植入物与骨的接触面积和植入物周围骨的数量以及其间的非钙化组织,注意骨吸收和骨形成情况。

3.5 试验报告

3.5.1 试验报告内容

试验报告应包括详细的数据资料,以能够对结果作出独立的评价,报告应有 3.5.2~3.5.6 所列各项内容。

3.5.2 植入样品

描述试验和对照材料、材料状况、制备、表面条件、植入物的外形与尺寸。

报告选择对照材料的理由。

样品的表面制备对组织反应会有影响,因此报告中应写明样品的制备过程。

报告所采用的清洗、处理和灭菌技术。如果样品不是在本实验室制备,在检测开始之前,生产厂家应提供这些资料。

3.5.3 动物与植入

应报告动物的来源、年龄、性别和品系,检测期间的环境条件、动物饮食及动物状况,动物健康状况的评价,以及包括意外死亡在内的所有观察发现。

报告植入技术,以及每只动物、每一部位和每一观察期的植入物数量。

3.5.4 取样与组织学制备

报告应包括所采用的取样技术,记录每只动物、每一观察期植入物取到的数量,所有样品都应作为试验的一部分。所采用的组织学切片固定和制备技术在报告中应予以说明。

3.5.5 评价

肉眼观察每一植入物及植入物周围组织的状况,报告每一组织学检查的结果。

3.5.6 最终评价

报告应包括试验与对照材料生物学反应的比较评价,以及生物学反应情况的详细描述。

4 皮下组织植入试验方法

4.1 适用范围

该试验方法适用于评价皮下组织对植入材料的生物学反应。

该试验可用于比较不同表面结构或条件的同种材料的生物学反应,或用于评价一种材料经各种处理或改性后的生物学反应。

4.2 原理

该方法系将植入物植入试验动物的皮下组织,对试验材料植入物与准许临床使用的对照材料植入物的生物学反应进行比较(见 3.2.3)。

4.3 试验样品

试验和对照样品的常规制备按 3.2 的规定,植入物尺寸根据试验动物的大小来决定。

4.3.1 片状材料制成直径 10~12 mm、厚度 0.3~1 mm 的试验样品。

注 3: 深度达浅筋膜肌层的部位特别适于评价片状聚合物材料,片状材料若植入肌肉内可能会打折,使得难以评价材料本身所造成的生物学反应。

4.3.2 块状材料制成直径 1.5 mm、长 5 mm 两端为球面的试验样品。

4.3.3 带槽的样品制成直径 4 mm、长 7 mm(见附录 B)。

注 4: 组织生长入槽内可使界面运动造成的刺激降至最小程度。

4.3.4 非固体材料(包括粉末)装入直径 1.5 mm、长 5 mm 的管内(见 3.2.2 条)。

4.4 试验动物和植入部位

选择成年小鼠、大鼠、豚鼠或家兔中的一种动物,将植入物植入动物背部皮下组织。

每种材料和每一植入期至少采用 3 只动物,植入 10 个样品。

4.5 植入方法

选择 4.5.1 和 4.5.2 方法中的一种。

4.5.1 背部植入

用钝器解剖法在一皮肤切口部位制备一个或几个皮下囊,囊的底部距皮肤切口应为 10 mm 以上,每个囊内植入一个植入物,植入物之间不能互相接触。

注 5: 也可采用套针将植入物推入囊内。

4.5.2 颈部植入

采用小鼠试验时,在骶骨上方切一 10 mm 长的切口,用钝器解剖法向颈部开一隧道,通过隧道向颈部推入植入物(设计见附录 B)并使之固定。

采用大鼠试验时可分别将对照材料和试验材料植入颈的两侧,植入物不能互相接触。

在离开植入物一段距离处用适当的缝合材料缝合隧道开口,以防止植入物移动。

4.6 植入期

为确保组织生物学反应状态一致,应按照 3.3.2 的规定选择植入期。

4.7 生物学反应评价

应按 3.4 规定的项目进行评价。

4.8 试验报告格式

试验结果的表述和最终试验报告应包括 3.5 规定的各项目。

5 肌肉植入试验方法

5.1 适用范围

该试验方法适用于评价肌肉组织对植入材料的生物学反应。

5.2 原理

该方法系将植入物植入试验动物的肌肉组织,对试验材料植入物与准许临床使用的对照材料植入物的生物学反应进行比较(见 3.2.3)。

5.3 试验样品

试验和对照样品的常规制备按 3.2 的规定,植入物尺寸根据选用的肌肉群的大小来决定。

采用家兔脊柱旁肌试验时,采用宽 1~3 mm、长大约 10 mm 的植入物。

样品应制成圆形边缘,两端为光滑球面。

5.4 试验动物和植入部位

将植入物植入家兔或其他动物的肌肉组织时,植入部位的大小应满足植入物的需求。每次试验只能使用一种动物。

注 6: 家兔脊柱旁肌为首选植入部位,也可选用大鼠臀肌或家兔大腿肌。

每一植入期至少采用 3 只动物,在充足的植入部位植入 8 个试验样品和 8 个对照样品。

如需要对照材料产生的反应大于最小反应时,可植入 2 个这种对照样品。在试验材料的相对应部位植入已知能引起最小组织反应的材料组成的 2 个外加的对照样品。

5.5 植入步骤

可采用皮下针或套针植入法。对于较大的植入物,可采用其他适用的植入技术。

植入物沿肌纤维长轴平行植入肌内。

采用家兔脊柱旁肌时,将 4 个试验材料样品植入每只家兔脊柱一侧肌内,应平行于脊柱,离中线 25~50 mm,各植入物间隔约 25 mm。同法在脊柱另一侧植入 4 个对照材料样品。

5.6 植入期

为确保组织生物学反应状态一致,应按照 3.3.2 的规定选择植入期。

5.7 生物学反应评价

按 3.4 规定的项目进行评价。

5.8 试验报告格式

试验结果的表述和最终试验报告应包括 3.5 规定的各项目。

6 骨植入试验方法

6.1 适用范围

该试验方法适用于评价骨组织对植入材料的生物学反应。

该试验可用于比较不同表面结构或条件的同种材料的生物学反应,或用以评价一种材料经各种处理或改性后的生物学反应。

6.2 原理

该方法系将植入物植入试验动物的骨组织内,对试验材料植入物与准许临床使用的对照材料植入物的生物学反应进行比较(见 3.2.3)。

6.3 试验样品

试验和对照样品的常规制备按 3.2 的规定。

6.3.1 植入样品形状

植入物可以加工成螺纹状或刻有螺纹的样品,以使植入物在骨内能保持最初的稳定性。如无法加工成螺纹状,可制成圆柱形。

6.3.2 试验样品尺寸

试验样品的尺寸根据所选用的试验动物及其骨组织的大小来决定,可采用下列尺寸:

- a) 家兔:直径 2 mm,长 6 mm 的柱状植入物;
- b) 狗、绵羊和山羊:直径 4 mm,长 12 mm 的柱状植入物;
- c) 家兔、狗、绵羊、山羊和猪:2~4.5 mm 矫形外科骨内螺纹式植入物。

6.4 试验动物和植入部位

6.4.1 试验动物

可选择狗、绵羊、山羊、猪或家兔中的一种,将植入物植入动物骨内。种属间骨生理学差异至关重要,植入前应首先对其进行评价。

每一植入期至少采用 4 只家兔,或其他动物至少 2 只。

6.4.2 植入部位

试验和对照样品应植于相同的解剖部位,试验植入物植于对照植入物的对侧。选择的植入部位应使植入物不易移位。

注 7: 植入部位宜选择股骨和胫骨,但也可考虑用其他部位。

植入部位的数目应是:

a) 家兔每只最多 6 个植入部位:3 个试验样品和 3 个对照样品;

b) 狗、绵羊、山羊或猪每只最多 12 个植入部位:6 个试验样品和 6 个对照样品。任何一只动物的植入量不应多于 12 个。

选择动物群、动物大小和年龄以及植入部位时,应确保植入不会造成试验部位病理性骨折。使用年幼动物时,尤其应注意避免将植入物植入到骺区或其他未发育成熟骨内。

6.5 植入步骤

用低转速间歇地在骨上钻孔,操作时用生理盐水和引液器充分灌洗,以免过热使局部组织坏死。

植入物直径与骨植入床配合良好对于避免纤维组织向骨内生长至关重要。

将股骨或胫骨的皮质露出,钻适量的孔用以植入试验样品。家兔最多制备 3 孔,较大动物最多制备 6 孔。植入前将孔扩至所需直径或用丝锥攻出螺纹。柱状样品用手按压植入,螺纹状样品用器械按预定转矩旋紧到位并记录该转矩。

6.6 植入期

为确保组织生物学反应状态一致,应按照 3.3.2 的规定选择植入期。

6.7 生物学反应评价

按 3.4 规定的项目进行评价。

6.8 试验报告格式

试验结果的表述和最终试验报告应包括 3.5 规定的各项目。

附录 A
(提示的附录)
对照材料

A1 反应

对照材料并不是限定为无生物学反应,而是将该材料生物学反应作为一种参考与另一种材料的生物学反应进行比较。

目前还不适宜使用多孔对照材料,而质密对照材料已被认可。

如果最合适的对照材料的组织反应预计大于本附录引用的对照材料的正常反应,本附录引用的对照材料可作为检验外科技术的对照植入物。

A2 金属对照材料

经研究和临床长期使用证实,不锈钢、钴铬合金、钛和钛合金作为对照材料具有良好的生物学反应特性。

有关详细资料见 ISO 5832-1~5832-8,在附录 C 中列出〔C1〕~〔C8〕。

A3 聚合物和陶瓷对照材料

非金属对照材料的详细资料见附录 C〔9〕~〔11〕。

附录 B
(提示的附录)
圆柱体样品

小鼠植入用圆柱体样品的形状和尺寸举例见图 B1。

单位:mm

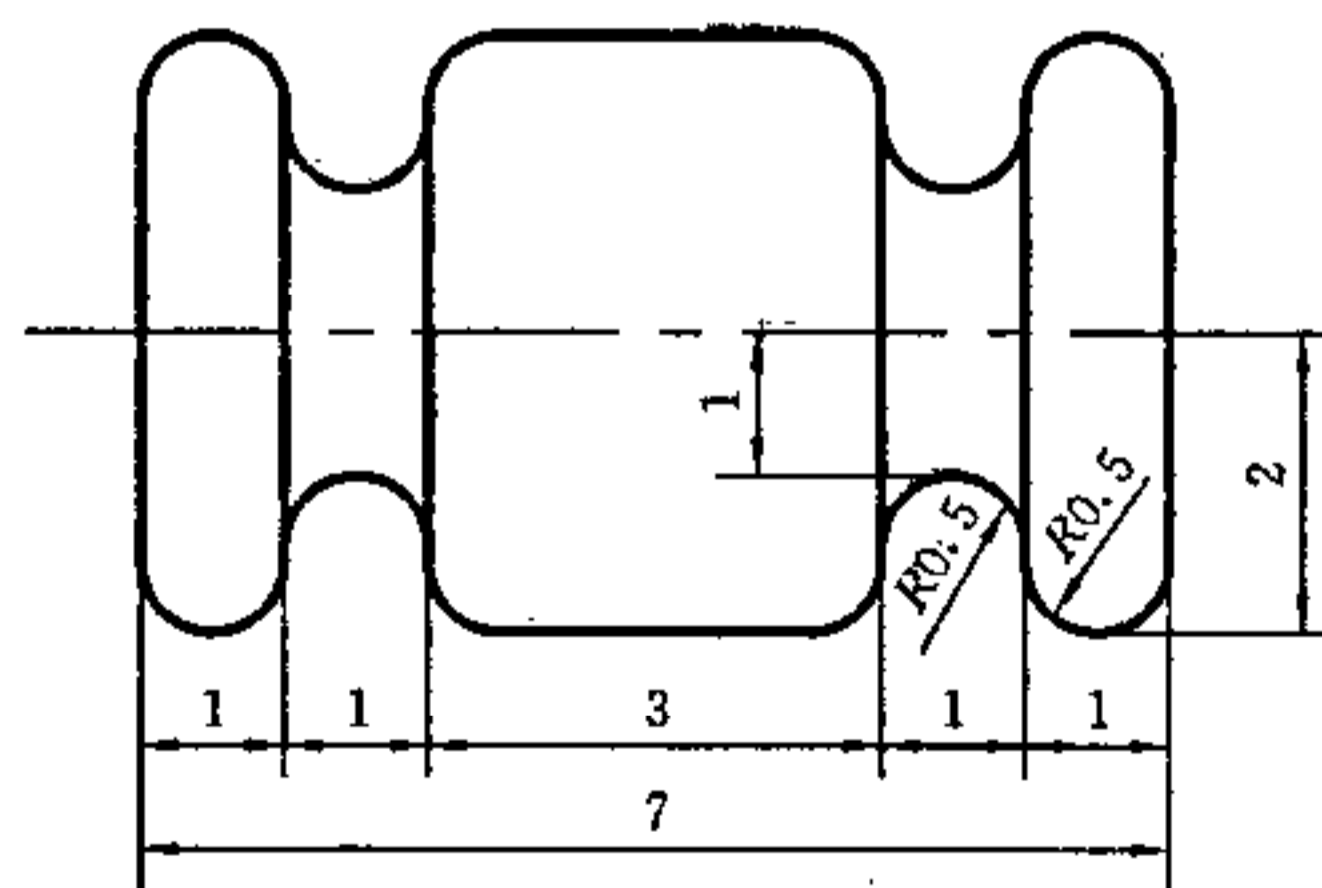


图 B1 带槽的特殊圆柱体

附 录 C
(提示的附录)
文 献 目 录

C1 对照材料

- [1] ISO 5832-1:1987 外科植入物——金属材料——第1部分:锻造不锈钢
- [2] ISO 5832-2:1993 外科植入物——金属材料——第2部分:非合金钛
- [3] ISO 5832-3:1990 外科植入物——金属材料——第3部分:锻造6铝4钒钛合金
- [4] ISO 5832-4:1978 外科植入物——金属材料——第4部分:钴铬钼铸造合金
- [5] ISO 5832-5:1993 外科植入物——金属材料——第5部分:锻造钴铬钨合金
- [6] ISO 5832-6:1980 外科植入物——金属材料——第6部分:锻造钴镍铬钼合金
- [7] ISO 5832-7:1994 外科植入物——金属材料——第7部分:锻造冷成型钴铬镍钼合金
- [8] ISO 5832-8:1987 外科植入物——金属材料——第8部分:锻造钴镍铬钼钨铁合金
- [9] ISO 5834-2:1985 外科植入物——超高分子量聚乙烯——第2部分:模压型
- [10] ISO 6474:1994 外科植入物——高纯度矾土基质陶瓷材料
- [11] BS 5736-2 PRS:1986 植入试验阳性对照塑料参照标准

C2 各国国家标准

- [12] ASTM F 748 材料和器械生物学基本试验方法选择规程
- [13] ASTM F 763 植入材料短期筛选规程
- [14] ASTM F 981 外科植入用生物材料对肌肉和骨作用相容性评价规程
- [15] NF S 90-703:1989 外科器械——外科植入物——生物材料对肌肉、骨组织相容性试验:短期和长期植入
- [16] UNI 9582-3:1990 医疗器械和材料生物相容性——骨植入试验
- [17] 美国国家药典 XX II :1990 体内生物反应性试验
- [18] GB/T 14233.2—93 医用输液、输血、注射器具检验方法 第2部分:生物试验方法
- [19] GB/T 16175—1996 医用有机硅材料生物学评价试验方法

C3 其他文献

- [20] COHEN, J. Assay of Foreign-Body Reaction, *Journal of Bone and Joint Surgery*, 41A, pp. 152-166(1959).
- [21] FERGUSON, AB. Jr., LAING, PG. and HODGE, ES. The Ionization of Metal Implants in Living Tissues, *Journal of Bone and Joint Surgery*, 42A, pp. 77-90, 1960.
- [22] GERET, V., RAHN, BA., MATHYS, R., STRAUMANN, F. and PERREN, SM. In vivo Testing of Tissue Tolerance of Implant Materials; Improved Quantitative Evaluation through Reduction of Relative Motion at the Implant Tissue Interface. From Current Concepts of Internal Fixation of Fracture. HK. Uthoff(ed.). Springer Verlag, 1980.
- [23] GERET, V., RAHN, BA., MATHYS, R., STRAUMANN, F. and PERREN, SM. Chapter 35: A Method for Testing Tissue Tolerance for Improved Quantitative Evaluation Through Reduction of Relative Motion at the Implant-Tissue Interface. *Evaluation of Biomaterials*, GD. Winter, JL. Leray, K. de Groot(eds.) John Wiley & Sons Ltd., 1980.

- [24] KAMINSKI, E.J., OGLESBY, R.J., WOOD, N.K. and SANDRIK, J. The Behavior of Biological Materials at Different Sites of Implantation. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2, pp. 81-88, 1968.
- [25] LAING, P.G., FERGUSON, A.B. Jr. and HODGE, E.S. Tissue Reaction in Rabbit Muscle Exposed to Metallic Implants. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1, pp. 135-149, 1967.
- [26] LANGELAND, K., GUTTUSO, J., LANGELAND, L.L. and TOBON, G. Methods in the study of biological response to endodontic materials. Tissue response to N2 (root canal sealer). *Oral Surg*, 27, p. 522, 1969.
- [27] PIZZOFERRATO, S., SAVARINO, L., STEA, S. and TARABUSI, C. Result of Histological Grading on 100 cases of Hip Prosthesis Failure. *Biomaterials*, 9, pp. 314-318, 1988.
- [28] RAHN, B.A., GERET, V., CAPAUL, C., LARDI, M. and SOLOTHURNMANN, B. Morphometric Evaluation of Tissue Reaction to Implants Using Low Cost Digitizing Techniques. *Clinical Applications of Biomaterials*, A.J.C. Lee, T. Albrektsson and P.-I. Branemark (eds). John Wiley & Sons Ltd., 1982.
- [29] TORNECK, C.D. Reaction of Rat Connective Tissue to Polyethylene Tube Implants. *Oral Surg*, 21, p. 379, 1966.
- [30] TORNECK, C.D. Reaction of Rat Connective Tissue to Polyethylene Implants, *Oral Surg*, 24, p. 674, 1967.
- [31] TURNER, E., LAWRENCE, W.H. and AUTIAN, J. Subacute toxicity Testing of Biomaterials Using Histological Evaluation of Rabbit Muscle Tissue. *Journal of Biomedical Materials Research*, 7, pp. 39-58, 1973.
-

版权专有 不得翻印

*

书号:155066·1-14478

*

标目 327—38