

# 美国FDA医疗器械监管科学研究项目简介（第一部分：无源医疗器械）

王文荣，徐苏华，刘婧群，柯军，李杨玲（广东省医疗器械质量监督检验所，国家药品监督管理局体外循环器械重点实验室，广州 510080）

**摘要** 目的：介绍美国FDA开展的医疗器械监管科学研究项目，为我国医疗器械监管科学研究提供参考。方法：翻译和整理美国FDA发布的各类文件资料和研究项目摘要，梳理其正在开展的监管科学研究项目。结果与结论：美国FDA与科研机构、临床机构、其他政府机构及产业界合作开展医疗器械监管科学研究。依据临床需求和前沿研究，在骨科、心血管科、放射学、微生物学等多个领域开展专题研究，取得的研究成果用于确保医疗器械的安全性和有效性，并促进医疗器械企业创新和高质量发展。其中在无源医疗器械领域开展的研究项目有关于产品性能及检测方法的研究，如物理机械性能研究、流体性能研究、病原菌快速检测技术等；有针对新兴技术的研究，如增材制造、新型材料与制造的研究；也有关于医疗器械安全和有效性的基础性研究，如纳米毒理学、聚合物动力学、微生物学等研究。

**关键词**：美国食品药品监督管理局；医疗器械；监管科学；研究项目；无源医疗器械

中图分类号：R95；R197.39 文献标识码：A 文章编号：1002-7777(2021)11-1283-08  
doi:10.16153/j.1002-7777.2021.11.011

## A Brief Introduction to Scientific Research Project of Medical Device Regulation by FDA (Part 1: Passive Medical Devices)

Wang Wenrong, Xu Suhua, Liu Jingqun, Ke Jun, Li Yangling (Guangdong Medical Devices Quality Surveillance and Test Institute, Key Laboratory of Extracorporeal Circulation Devices of National Medical Products Administration, Guangzhou 510080, China)

**Abstract Objective:** To introduce the scientific research project of medical device regulation by Food and Drug Administration (FDA) in order to provide references for the scientific researches of medical device regulation in China. **Methods:** Various documents and research project abstracts issued by FDA were translated and sorted out and the regulatory science research projects undergoing were reviewed. **Results and Conclusion:** FDA cooperates with scientific institutions, clinical institutions, other government agencies and industries to carry out scientific researches of medical device regulation. Based on current clinical needs and cutting-edge researches, FDA conducts special researches in such fields as orthopedics, cardiology, radiology and microbiology. The research results are used to ensure the safety and effectiveness of medical devices and promote high development and innovation of medical device companies. In the field of passive medical devices, the current research projects include researches

基金项目：广州市科技计划项目：高性能血液灌流器的临床应用与产业化研究（编号 201802010019）；广东省食品药品监督管理局科技创新项目：体外循环器械国家重点实验室（编号 2018ZDZ04）

作者简介：王文荣，硕士，高级工程师，从事医疗器械检验工作；E-mail: 32529532@qq.com

on product properties and detection methods, such as physical and mechanical properties, fluid properties, rapid detection technology of pathogens, etc. They also include researches on emerging technologies, such as additive material manufacturing and new materials and their manufacturing. There are also basic researches on the safety and effectiveness of medical devices, such as nanotoxicology, polymer dynamics, microbiology, etc.

**Keywords:** FDA; medical devices; regulatory science; research project; passive medical devices

监管科学作为一门前沿学科,近十几年来受到了各国医药监管机构的高度重视。“监管科学”的概念最早在20世纪70年代被提出,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)在1991年首次将“监管科学”纳入其监管策略。2011年,美国FDA推出了“为公共健康推进监管科学”的计划,明确将监管科学定义为“开发新的工具、标准和方法来评价FDA监管产品的安全、有效、质量和性能的科学”。该定义充分体现了监管科学的前瞻性、科学性和重要性<sup>[1]</sup>。

医疗器械和辐射健康中心(Center for Devices and Radiological Health, CDRH)是FDA中负责确保医疗器械安全性和有效性的部门。CDRH一个很重要的核心工作就是将监管科学推进到医疗器械的评价和监管当中。CDRH有自己的科学与工程实验室(Osel Inc),由科学家和工程师组成,拥有从微生物学到人工智能的广泛的专业知识团队,同时长期与其他政府机构、学术界、工业界和专业团体合作开展科学研究。CDRH依据当前的临床需求和前沿研究,在口腔科、骨科、心血管科、神经内科、放射学、感染控制等20多个临床应用领域开展约150个研究项目,包括医疗产品增材制造、生物相容性与毒理学、生物传感、高分辨率光学成像等。利用这些研究成果,能够有利于患者使用到高质量且安全有效的医疗器械<sup>[2]</sup>。

本研究翻译和整理了美国FDA发布的各类文件资料和研究项目摘要,详细梳理其正在开展的监管科学研究项目。同时将其文件资料中所罗列的参考文献经过归纳整理后,作为本文参考文献,以便对各研究项目进行更深入的了解。目前在CDRH公布的专题研究项目中,无源医疗器械领域开展的研究项目有关于产品性能及检测方法的研究,如物理机械性能研究、流体性能研究、病原菌快速检测技术等;有针对新兴技术的研究,如增材制造、新型材料与制造的研究;也有关于医疗器械安全性和有效性的基础性研究,如纳米毒理学、聚合物动力学、微

生物学等的研究。

## 1 医疗产品增材制造(3D打印)

医疗器械公司越来越多地采用增材制造技术(也称为3D打印)来制造以前无法制造或无法对患者进行个性化定制的产品。3D打印可以使用金属、塑料、水凝胶甚至生物材料等。与常规制造的减材制造不同,3D打印可创建个性化的医疗器械产品以及设计复杂的产品。该研究使用最新的增材制造设备,通过多种方法探索3D打印医疗器械和3D打印校准评估工具的安全性和性能<sup>[3]</sup>:

(1) 评估3D打印设备清洁度的方法。新的复杂结构使清洁设备和评估3D打印设备清洁度更加困难;

(2) 使用3D打印生物模型来评估光学成像诊断技术。创建生物精确形状的能力,为评估和校准光学和放射成像技术开辟了新途径;

(3) 正在开发新的指标来评估个性化器械的效果。

## 2 新型材料与制造

应用于医疗器械产品的新型材料越来越多,而且材料在产品的全生命周期内会经历许多物理和化学变化,包括其配方、加工、储存、运输和使用过程中都会发生变化。从原材料的选择到临床的使用,再到与人体接触激发的长期生物学反应,材料可能会受到化学反应、分离/纯化、相和微观结构变化、成型/挤压、编织、3D打印、各向异性、洗涤、表面处理、包装、灭菌/辐照<sup>[4]</sup>、储存期间降解、临床前准备和体内降解等因素影响。因此,CDRH致力于研究材料在全生命周期中各个步骤所发生的变化以及这些变化如何影响产品的安全性和有效性,将各步骤的变化与最终医疗器械产品的物理特性、化学特性和生物学特性相关联,并将研究的内容纳入相关的指导文件和标准当中。

目前主要研究的材料包括:

(1) 弹性体或水凝胶等软聚材料,如组织膨胀剂和外科密封胶<sup>[5]</sup>;

(2) 结构和功能依赖于界面形成的材料, 如通过增材制造形成层界面的产品<sup>[6]</sup>;

(3) 组织再生的材料, 如提高干细胞的存活率<sup>[7]</sup>;

(4) 可在体内降解的材料, 如可降解的支架和组织工程支架;

(5) 表面性质具有不同功能的材料, 如血管内器械中的亲水涂层和血液接触装置中抗血栓材料<sup>[8]</sup>。

### 3 材料完整性

材料完整性的研究主要对一些尚未掌握其安全有效性的、高分子材料制成的医疗器械产品的特性进行鉴定和性能测试, 由此更好地了解材料加工与性能之间的关系, 将器械的功能和实效机制纳入到检测方法中, 以提高对产品的临床应用评价水平, 减少发生临床不良事故的可能性, 并改进产品的质量。该研究工作的主要目标是为了制定相关的标准和指南, 为医疗器械产品制定最低限度的标准测试要求。

目前在研究的项目包括:

(1) 研究润滑剂和乳胶/聚氨酯材料的相互作用以及这些相互作用如何影响细菌或病毒的渗透性和致病性, 从而制定避孕套中润滑剂的测试方法<sup>[9]</sup>;

(2) 研究骨科植入器械的磨损特性, 建立适用于临床应用的相关测试方法的最低要求;

(3) 评估药物涂层球囊的药物输送过程, 从而制定相关标准和测试方法<sup>[10-11]</sup>。

### 4 物理机械性能研究

医疗器械和材料的机械耐久性对医疗器械的性能和长期使用特性至关重要。CDRH与美国测试和材料协会(American Society of Testing and Materials, ASTM)、国际标准化组织(International Organization for Standardization, ISO)一起, 采用实验和计算固体力学的方法来研究现有的和新材料相关的工程力学问题, 以期FDA监管工作制订各类标准和指导文件。研究组考察各类传统的工程材料(如金属和高分子材料)、生物材料以及组织工程材料, 研究使用环境和制造工艺对初始及长期机械性能的影响, 从而提高医疗器械的安全性和有效性。

目前的研究主要集中在以下几个方面:

(1) 材料和医疗器械的机械性能和耐久性

a) 评估心血管植入物的疲劳寿命<sup>[12-13]</sup>;

b) 研究测试环境对常见植入金属材料的疲劳、磨损和离子释放的影响<sup>[14]</sup>;

c) 开发台架试验方法, 以评估因撞击而引起的脊柱内固定支架的失效<sup>[15]</sup>。

(2) 医疗器械的性能检测

a) 研究髋关节假体的金属-金属磨损;

b) 表征反向全肩关节置换术的体内运动路径以及全肩关节假体的磨损;

c) 评估个人防护器械(如防护服、手套等)对临床相关污染物的抗渗透性;

d) 开发评估起搏器和ICD心脏导线穿孔电位的测试方法。

(3) 加工制造工艺对材料和医疗器械的影响

a) 研究镍钛合金在不同表面处理条件下, 表面积的大小对其腐蚀敏感性的影响<sup>[16-18]</sup>;

b) 研究能量源、打印方向和晶格结构等参数对3D打印金属和可吸收聚合物的力学行为的影响<sup>[3]</sup>。

(4) 医疗器械的计算固体力学建模

a) 通过建模预测脊柱固定装置的机械性能;

b) 比较髋关节假体的微动磨损计算模型和台架试验观察到的磨损;

c) 预测心脏瓣膜的非圆形展开结构而导致的高应力区域<sup>[19]</sup>。

### 5 流体性能研究

CDRH的流体力学实验室主要对涉及流体流动, 以及医疗器械和人体本身的流体的相互作用等方面进行研究<sup>[20-21]</sup>, 主要研究作用于不同流体的物理力, 开发维持生命的技术和产品。目前主要在以下方面开发和验证相应的评估方法:

(1) 医疗器械中的血液损伤评估

与血液接触的医疗器械, 例如导管、心室辅助设备、人工心脏瓣膜、腔静脉滤器和血液透析器等, 已被广泛用于治疗患有心血管疾病的患者。但这些器械都可能潜在地损害血液成分(即红细胞和血小板), 并可能导致危及生命的并发症。医疗器械中的血液损伤评估研究旨在通过开发不同的工程模型和流体系统以模拟生理性血液流动, 对动物和人类血液进行比较试验, 通过各种体外实验技术来研究医疗器械中不同的血液特性和流动条件如何造成血细胞损伤<sup>[22-23]</sup>。

(2) 医疗器械的计算流体力学(Computational Fluid Dynamics, CFD)建模

计算流体力学建模是确定医疗器械与人体生理之间相互作用的基本机制的工具。该研究使用各种建模技术对新兴的计算模型领域进行建模,例如碎片堆积、血小板聚集、气溶胶传输和成像幻像评估等<sup>[24]</sup>。

(3) 医疗器械中流量的量化测量

使用粒子图像测速技术进行流量可视化量化测量,以评估接触血液的医疗器械的安全性和性能;使用体外流场测量在简化的医疗器械模型上的开发基准,建立实验数据集以验证CFD模型<sup>[25]</sup>;使用体外生理模型和代表健康和疾病状态的模拟循环回路来量化医疗器械的流体动力性能;同时正在研究量化测量所需的包括微流体平台、肠内饲管和粉碎器等检测设备。

(4) 生物微粒物的传输

应用台架试验和数学模型来研究个人防护设备(如医用外科口罩)如何降低生物气溶胶将相关疾病传播给普通人群的风险<sup>[26]</sup>,也可以用于研究电子烟气雾和加热-冷却装置中传染源的雾化情况。

## 6 生物相容性评估

为了确保医疗器械的安全性,通常需要进行生物相容性评价,以解决可能存在的有害化学物质带来的风险。一直以来,使用动物试验来评价医疗器械的生物相容性,但致癌性、生殖毒性和全身毒性等项目的测试非常昂贵,还需要耗费很长的试验时间和大量的实验动物,并且有时无法将动物实验得到的结果转化为人类健康的风险评估。因此,有必要通过整合化学表征、替代毒理学试验方法、计算模型和新兴的毒理学风险评估工具<sup>[27]</sup>,以缩短监管审查时间,并减少动物实验,从而减少测试和医疗器械上市的时间。

当前主要研究的项目包括:

(1) 评估医疗器械材料中颜色添加剂、镍、邻苯二甲酸盐及其他污染物、残留物和降解产物的风险<sup>[28]</sup>;

(2) 纳米材料的生物相容性评估<sup>[29-30]</sup>;

(3) 使用3D皮肤组织构建体作为替代的体外模型来鉴定医疗器械提取物中的皮肤刺激物<sup>[31]</sup>。

## 7 化学和生物污染物

该项目主要是将先进的化学分析技术应用于

医疗器械污染物的表征,从而为医疗器械的监管建立标准和提供指引。具体的方法包括采用不同的温度、不同的溶剂体系获得医疗器械产品的提取物,使用不同的分析技术(如GC-MS、LC-MS、ICP-MS等)分析提取物,并将分析测试的数据形成识别和定量提取物的数据库。

正在进行的研究包括:

(1) 将化学表征/风险评估的方法应用于生物学评价中,减少实验动物的使用,希望能形成推荐的分析方法或标准来进行有害物质的化学分析<sup>[32-34]</sup>;

(2) 应用基于分离的质谱分析方法(如LC和毛细管电泳),提高对特定污染物检测的灵敏性<sup>[35]</sup>;

(3) 开发适用于各种环境的质谱分析方法,如解吸电喷雾电离技术(Desorption Electro-spray Ionization, DESI)、纸喷雾电离技术和实时直接分析技术(Direct Analysis in Real Time, DART),以减少样品分析时间并降低分析测量的复杂性。例如检测筛查导管和支架上可能被污染的肝素涂层、检测眼科器械材料中的细菌内毒素<sup>[35-37]</sup>;

(4) 使用先进的分析方法表征电子烟(ENDSs)产生的气溶胶随温度、抽吸次数、烟油、品牌等的变化。现已采用了ICP-MS对电子烟产生的气雾(主要是羰基化合物的挥发性/半挥发性化合物和重金属等)进行了完整的化学表征。

## 8 纳米技术/纳米毒理学在医疗器械领域的研究

在纳米医学领域,纳米颗粒和其他纳米材料已经被广泛地用于制造新的或改良的药物和医疗器械,例如整形外科和牙科植入物、伤口敷料、支架和导管等。该项目主要目标是开发和改进方法和工具,加强对用于医疗器械的纳米材料和纳米表面的理化特性的研究,增强对其安全性和有效性的评价。纳米技术是一项跨领域的技术,其产品涉及多学科和多类型。CDRH的研究应用了细胞生物学、毒理学、生物医学工程及分析化学等学科的方法,研究的重点包括:

(1) 包含离散纳米颗粒的医疗器械,如纳米银<sup>[38-40]</sup>;

(2) 具有固定表面纳米结构和拓扑结构的医疗器械,如矫形器械和种植体<sup>[41-45]</sup>;

(3) 使用标准方法和替代方法对纳米材料进行遗传毒性评估<sup>[46]</sup>;

(4) 使用毒理学风险评估方法研究纳米材料的短期安全摄入量<sup>[29]</sup>。

### 9 医疗器械材料的聚合物动力学研究

该项目的目标是通过研究材料的内部动力学是如何决定医疗器械材料的生物相容性和稳定性,为医疗器械的监管提供支持。该研究结合了实验测试结果和多尺度的计算模型,以解决材料中涉及物质迁移和降解的问题,例如腐蚀和金属离子的释放、添加剂的析出、高分子聚合反应的残留物、水解和氧化降解、阻隔性能和药物输送等。

当前研究的重点领域包括:

(1) 患者可能接触到的聚合物材料中的添加剂和杂质<sup>[47-48]</sup>;

(2) 合金材料中镍元素的浸出及其生物动力学<sup>[49-51]</sup>;

(3) 心血管植入物中聚合物材料的降解<sup>[52]</sup>;

(4) 药物和输液泵的相容性<sup>[53-54]</sup>。

### 10 微生物学和感染控制

随着医疗器械使用的增加以及对医疗安全的关注,预防与器械相关的感染已经成为公共卫生的重要问题之一。每个医疗器械产品都可能受到微生物定殖和生物膜形成的影响,从而导致器械的失效和患者的伤害<sup>[55]</sup>。另外,被定殖的器械和耐药性生物体的发展之间的关联是一个未被充分研究的重要领域。该研究计划旨在解决由于生物污染、定殖和生物膜的综合影响而导致的医疗器械失效和对患者的伤害。该研究没有使用复杂的高通量微流体方法来研究这些现象,而是评估生物污垢、清洁和材料特性会如何影响细菌粘附力和生物膜的进程。

该项目组利用光学和电子显微镜、表面等离子体共振(SPR)以及其他生物传感和表面分析方法来研究器械、宿主和微生物之间的生物分子相互作用。目前涉及的研究领域包括:

(1) 软质医疗器械材料(如隐形眼镜、真皮填充剂、眼科手术器械)和细菌的相互作用<sup>[56-57]</sup>;

(2) 为抗菌器械(如伤口敷料、导管等)开发更合适的测试方法<sup>[58]</sup>;

(3) 生物膜特异性诊断(如采用光学相干断层扫描、生物标记法);

(4) 经后处理的器械上的生物污垢和生物膜的检测<sup>[35]</sup>;

(5) 研究材料、器械设计、表面粗糙度和污

垢的存在对清洁性的影响<sup>[59-60]</sup>;

(6) 旨在防止患者交叉污染和感染的单向阀性能测试<sup>[61]</sup>;

(7) 个人防护设备抵御传染性病毒的能力;

(8) 可后处理的柔性内窥镜的研发;

(9) 对临床相关测试所用的污染物进行定义,使其用于可重复使用医疗器械的清洁验证;

(10) 下一代测序技术在病原体鉴定中的应用评价;

(11) 开发快速、多重化验方法以检测病原病毒。

### 11 病原菌的现场便携和快速检测

随着公众对医疗产品中管制的化学和生物污染物认识的提高,CDRH旨在研究高通量的检测设备和方法,对上述污染物实现快速筛查,为潜在的危害事件及时提供数据和响应。其中最重要的就是研发便携的、可以现场或者在有限场所条件下进行检测的仪器和技术。

目前正在进行的研发包括:

(1) 已经研发了便携式的PCR仪器,并且正在优化现场方法,可以在没有制冷或通电情况下检测鼠伤寒沙门氏菌和其他细菌;

(2) 开发无需冷藏的试验方法和试剂,从而使检测技术能够在任何环境下进行;

(3) 研发便携式微型质谱仪,能够在几秒钟内检测污染物的特异性,从而识别污染物的质谱图谱;

(4) 利用环境电离技术(如纸喷雾电离技术)研发便携式质谱仪,可以筛查部分化学污染物(如掺杂肝素和含甘油的医疗器械)。

### 参考文献:

- [1] 刘昌孝. 国际药品监管科学发展概况[J]. 药物评价研究, 2017, 40(8): 1029-1043.
- [2] 刘文博. 浅谈器械审评科学的应用[N]. 北京: 中国医药报, 2018-3-20(003).
- [3] DP Matthew, C James, H David, et al. Additively Manufactured Medical Products—the FDA Perspective[J]. 3D Printing in Medicine, 2016, 2(1): 1-6.
- [4] Lucas AD, Forrey C, Saylor DM, et al. Solvent or Thermal Extraction of Ethylene Oxide from Polymeric Materials: Medical Device Considerations[J]. Journal of Biomedical

- Materials Research: Part B Applied Biomaterials, 2018, 106 ( 6 ) : 2455-2463.
- [5] Vorvolakos K, Coburn JC, Saylor DM. Dynamic Interfacial Behavior of Viscoelastic Aqueous Hyaluronic Acid: Effects of Molecular Weight, Concentration and Interfacial Velocity [J]. Soft Matter, 2014, 10 ( 13 ) : 2304-2312.
- [6] Sudhanva R, Govindarajan, Tanmay, et al. A Hydrophilic Coumarin-based Polyester for Ambient-Temperature Initiator-Free 3D Printing: Chemistry, Rheology and Interface Formation[J]. Polymer, 2018, 152 ( 12 ) : 9-17.
- [7] Dianne E Godar. 3D Bioprinting: Surviving under Pressure, Tissue Regeneration[M]. London: IntechOpen, 2018: 185-196.
- [8] Zhang L, Casey B, Galanakis DK, et al. The Influence of Surface Chemistry on Adsorbed Fibrinogen Conformation, Orientation, Fiber Formation and Platelet Adhesion[J]. Acta Biomaterialia, 2017 ( 54 ) : 164-174.
- [9] ASTM D7661-10 (Reapproved 2017) Standard Test Method for Determining Compatibility of Personal Lubricants with Natural Rubber Latex Condoms[S]. 2017.
- [10] Martin M, Sharmista C, Xiaoli H, et al. Application of Quality by Design (Qbd) Approach to Ultrasonic Atomization Spray Coating of Drug-Eluting Stents[J]. AAPS PharmSciTech, 2015, 16 ( 4 ) : 811-823.
- [11] Sarkar DS, Lucas AD, Carlin AS, et al. Controlled Initial Surge Despite High Drug Fraction and High Solubility[J]. Pharmaceutical Development and Technology, 2017, 22 ( 1 ) : 35-44.
- [12] JD Weaver, L Ramirez, S Sivan, et al. Characterizing Fretting Damage in Different Test Media for Cardiovascular Device Durability Testing[J]. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 2018 ( 82 ) : 338-344.
- [13] R Marrey, B Baillargeon, M Dreher, et al. Validating Fatigue Safety Factor Calculation Methods for Cardiovascular Stents[J]. Journal of Biomechanical Engineering, 2018, 140 ( 6 ) : 061001.
- [14] Palepu V, Helgeson MD, MF Michael, et al. Impact of Bone Quality on the Performance of Integrated Fixation Cage Screws[J]. The Spine Journal: Official Journal of The North American Spine Society, 2018, 18 ( 2 ) : 321-329.
- [15] P Vivek, Peck JH, Simon DD, et al. Biomechanical Evaluation of an Integrated Fixation Cage During Fatigue Loading: a Human Cadaver Study[J]. Journal of Neurosurgery Spine, 2017, 26 ( 4 ) : 1-8.
- [16] Srinidhi N, SJL Sullivan, Philip R, et al. Impact of Nitinol Stent Surface Processing on In-vivo Nickel Release and Biological Response[J]. Acta Biomaterialia, 2018 ( 72 ) : 424-433.
- [17] SJL Sullivan, D Madamba, S Sivan, et al. The Effects of Surface Processing on In-vivo Corrosion of Nitinol Stents in a Porcine Model[J]. Acta Biomaterialia, 2017 ( 62 ) : 385-396.
- [18] SJL Sullivan, Philip Stafford, E Malkin, et al. Effects of Tissue Digestion Solutions on Surface Properties of Nitinol Stents[J]. Journal of Biomedical Materials Research: Part B Applied Biomaterials, 2018, 106 ( 1 ) : 331-339.
- [19] Sritharan D, Fathi P, Weaver JD, et al. Impact of Clinically Relevant Elliptical Deformations on the Damage Patterns of Sagging and Stretched Leaflets in A Bioprosthetic Heart Valve[J]. BMES's Cardiovascular Engineering and Technology, 2018, 9 ( 4 ) : 1-14.
- [20] Malinauskas RA, Hariharan P, Day SW, et al. FDA Benchmark Medical Device Flow Models for CFD Validation[J]. ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992), 2017, 63 ( 2 ) : 150-160.
- [21] KI Aycock, Robert L, FC Lynch, et al. The Importance of Hemorheology and Patient Anatomy on the Hemodynamics in the Inferior Vena Cava[J]. Annals of Biomedical Engineering, 2016, 44 ( 12 ) : 1-15.
- [22] Herbertson LH, Olia SE, Daly A, et al. Multilaboratory Study of Flow-Induced Hemolysis Using the FDA Benchmark Nozzle Model[J]. Artificial Organs, 2015, 39 ( 3 ) : 237-248.
- [23] Q Lu, BV Hofferbert, G Koo, et al. In Vitro Shear Stress - induced Platelet Activation: Sensitivity of Human and Bovine Blood[J]. Artificial Organs, 2013, 37 ( 10 ) : 894-903.
- [24] Morrison TM, Dreher ML, Nagaraja S, et al. The Role of Computational Modeling and Simulation in the Total Product Life Cycle of Peripheral Vascular Devices[J]. Journal of Medical Devices, 2017, 11 ( 2 ) : 024503.

- [25] H Prasanna, DS Gavin, M Horner, et al. Verification Benchmarks to Assess The Implementation of Computational Fluid Dynamics Based Hemolysis Prediction Models[J]. *Journal of Biomechanical Engineering*, 2015, 137 ( 9 ) : 094501.
- [26] S Guha, AM Alfaro, P Hariharan, et al. Effectiveness of Facemasks for Pediatric Populations Against Submicron-Sized Aerosols[J]. *AJIC: American Journal of Infection Control*, 2015, 43 ( 8 ) : 871-877.
- [27] KL Dearfield, BB Gollapudi, JC Bemis, et al. Next Generation Testing Strategy for Assessment of Genomic Damage: a Conceptual Framework and Considerations[J]. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2017, 58 ( 5 ) : 264-283.
- [28] V Chandrasekar, DW Janes, DM Saylor, et al. Conservative Exposure Predictions for Rapid Risk Assessment of Phase-Separated Additives in Medical Device Polymers[J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2018, 46 ( 1 ) : 14-24.
- [29] LC Savery, R Viñas, Amber M et al. Deriving a Provisional Tolerable Intake for Intravenous Exposure to Silver Nanoparticles Released from Medical Devices[J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2017, 85: 108-118.
- [30] SA Skoog, Q Lu, RA Malinauskas, et al. Effects of Nanotopography on the In Vitro Hemocompatibility of Nanocrystalline Diamond Coatings[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2017, 105 ( 1 ) : 253-264.
- [31] WH DeJong, S Hoffmann, M Lee, et al. Round Robin Study to Evaluate the Reconstructed Human Epidermis (Rhe) Model as an in Vitro Skin Irritation Test for Detection of Irritant Activity in Medical Device Extracts[J]. *Toxicology in Vitro*, 2018 ( 50 ) : 439-449.
- [32] Y Wang, A Guan, Samantha WK. et al. Analytical Chemistry in the Regulatory Science of Medical Devices[J]. *Annual Review of Analytical Chemistry*, 2018, 11 ( 1 ) : 307-327.
- [33] Ludwig Kyle B, Chandrasekar Vaishnavi, Saylor David M, et al. Characterizing the Free Volume of Ultrahigh Molecular Weight Polyethylene to Predict Diffusion Coefficients in Orthopedic Liners[J]. *Journal of Biomedical Materials Research: Part B Applied Biomaterials*, 2018, 106 ( 6 ) : 2393-2402.
- [34] Lucas AD, F Christopher, Saylor DM, et al. Solvent or Thermal Extraction of Ethylene Oxide from Polymeric Materials: Medical Device Considerations[J]. *Journal of Biomedical Materials Research: Part B Applied Biomaterials*, 2018, 106 ( 6 ) : 2455-2463.
- [35] H Li, VM Hitchins, S Wickramasekara, et al. Rapid Detection of Bacterial Endotoxins in Ophthalmic Viscosurgical Device Materials by Direct Analysis of Endotoxin in Real Time by Mass Spectrometry[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2016, 943: 98-105.
- [36] H Li, S Wickramasekara, P Nemes. One-hour Screening of Adulterated Heparin by Simplified Peroxide Digestion and Fast RPIP-LC-MS[J]. *Analytical Chemistry*, 2015, 87 ( 16 ) : 8424-8432.
- [37] N Peter, Hoover WJ, Keire DA. High-throughput Differentiation of Heparin from Other Glycosaminoglycans by Pyrolysis Mass Spectrometry[J]. *Analytical Chemistry*, 2013, 85 ( 15 ) : 7405-7412.
- [38] Zhang, Qin, Malghan, et al. Silver Nanoparticles: Significance of Physicochemical Properties and Assay Interference on the Interpretation of in Vitro Cytotoxicity Studies[J]. *Toxicology in Vitro*, 2017 ( 38 ) : 179-192.
- [39] Austin CA, Hinkley GK, Mishra AR, et al. Distribution and Accumulation of 10 Nm Silver Nanoparticles in Maternal Tissues and Visceral Yolk Sac of Pregnant Mice, and A Potential Effect on Embryo Growth[J]. *Nanotoxicology*, 2016, 10 ( 6 ) : 654-661.
- [40] Mishra AR, Zheng J, T Xing, et al. Silver Nanoparticle-induced Autophagic-lysosomal Disruption and NLRP3-Inflammasome Activation in Hepg2 Cells Is Size-dependent[J]. *Toxicological Sciences*, 2016, 150 ( 2 ) : 473-487.
- [41] Skoog SA, K Girish, Narayan RJ, et al. Biological Responses to Immobilized Microscale and Nanoscale Surface Topographies[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2018, 182: 33-55.
- [42] PE Petrochenko, J Zheng, Brendan JC, et al. Nanosilver-PMMA Composite Coating Optimized to Provide Robust Antibacterial Efficacy While Minimizing Human Bone Marrow Stromal Cell Toxicity[J]. *Toxicology in Vitro*, 2017 ( 44 ) : 248-255.
- [43] Z Qin, Rajan SS, Tyner KM, et al. Effects of Iron Oxide

- Nanoparticles on Biological Responses and MR Imaging Properties in Human Mammary Healthy and Breast Cancer Epithelial Cells[J]. *Journal of Biomedical Materials Research: Part B Applied Biomaterials*, 2016, 104 (5) : 1032–1042.
- [44] Shelby AS, Q Lu, Richard AM, et al. Effects of Nanotopography on the In Vitro Hemocompatibility of Nanocrystalline Diamond Coatings[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2017, 105 (1) : 253–264.
- [45] Yang KH, Nguyen AK, Goering PL, et al. Ultrananocrystalline Diamond-Coated Nanoporous Membranes Support SK-N-SH Neuroblastoma Epithelial [Corrected] Cell Attachment[J]. *Interface Focus*, 2018, 8 (3) : 20170063.
- [46] E Rosalie, P Stefan, Aardema MJ, et al. Genotoxicity Assessment of Nanomaterials: Recommendations on Best Practices, Assays, and Methods[J]. *Toxicological Sciences: an Official Journal of The Society of Toxicology*, 2018, 164 (2) : 391–416.
- [47] V Chandrasekar, DW Janes, DM Saylor, et al. Conservative Exposure Predictions for Rapid Risk Assessment of Phase-Separated Additives in Medical Device Polymers[J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2018, 46 (1) : 14–24
- [48] C Vaishnavi, J Dustin, F Christopher, et al. Improving Risk Assessment of Color Additives in Medical Device Polymers[J]. *Journal of Biomedical Materials Research: Part B Applied Biomaterials*, 2018, 106 (1) : 310–319.
- [49] DM Saylor, BA Craven, V Chandrasekar, et al. Predicting Patient Exposure to Nickel Released from Cardiovascular Devices Using Multi-Scale Modeling[J]. *Acta Biomaterialia*, 2018 (70) : 1–11.
- [50] S Nagaraja, MD Prima, D Saylor, et al. Current Practices in Corrosion, Surface Characterization, and Nickel Leach Testing of Cardiovascular Metallic Implants[J]. *Journal of Biomedical Materials Research: Part B Applied Biomaterials*, 2017, 105 (6) : 1330–1341.
- [51] DM Saylor, L Adidharma, JW Fisher, et al. A Biokinetic Model for Nickel Released from Cardiovascular Devices[J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2016 (80) : 1–8.
- [52] Xu Y, Kim CS, Saylor DM, et al. Polymer Degradation and Drug Delivery in PLGA-Based Drug-Polymer Applications: A Review of Experiments and Theories[J]. *Journal of Biomedical Materials Research: Part B Applied Biomaterials*, 2017, 105 (6) : 1692–1716.
- [53] Saylor DM, J Sudi, Silverstein JS, et al. Communication: Relationship Between Solute Localization and Diffusion in a Dynamically Constrained Polymer System[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2016, 145 (3) : 031106.
- [54] Saylor DM, F Christopher, Kim Chang-Soo, et al. Diffuse Interface Methods for Modeling Drug-Eluting Stent Coatings[J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2016, 44 (2) : 548–559.
- [55] Y Wang, G Jayan, D Patwardhan, et al. Antimicrobial and Anti-Biofilm Medical Devices- Public Health and Regulatory Science Challenges[J]. *Springer*, 2017 (5) : 37–65.
- [56] Y Wang, A Guan, I Isayeva, et al. Interactions of Staphylococcus Aureus with Ultrasoft Hydrogel Biomaterials [J]. *Biomaterials*, 2016 (95) : 74–85.
- [57] G Allan, W Yi, Phillips KS, et al. A Contact-Lens-on-A-Chip Companion Diagnostic Tool for Personalized Medicine [J]. *Lab on A Chip*, 2016, 16 (7) : 1152–1156.
- [58] Y Wang, V Leng, V Patel, et al. Injections Through Skin Colonized with Staphylococcus Aureus Biofilm Introduce Contamination Despite Standard Antimicrobial Preparation Procedures[J]. *Scientific Reports*, 2017, doi: 10.1038/srep45070.
- [59] P Nandy, Anne DL, EA Gonzalez, et al. Efficacy of Commercially Available Wipes for Disinfection of Pulse Oximeter Sensors[J]. *AJIC: American Journal of Infection Control*, 2016, 44 (3) : 304–310.
- [60] Gonzalez EA, N Poulomi, Lucas AD, et al. Designing for Cleanability: The Effects of Material, Surface Roughness, and the Presence of Blood Test Soil and Bacteria on Devices[J]. *American Journal of Infection Control*, 2017, 45 (2) : 194–195.
- [61] N Poulomi, Y Megan, Haugen SP, et al. Evaluation of One-Way Valves Used in Medical Devices for Prevention of Cross-Contamination[J]. *American Journal of Infection Control*, 2017, 45 (7) : 793–798.

(收稿日期 2021年6月21日 编辑 王雅雯)