

宁波
NINGBO

医疗器械前沿

浙内准字B156号

2021年

第4期

总第11期

编印单位：宁波市医疗器械行业协会

支持单位：宁波市医疗器械专家委员会
宁波市医学会医学工程分会
中国科学院宁波工业技术研究院
慈溪生物医学工程研究所
浙江药科职业大学医疗器械研究所



准印证号：浙内准字B156号
印刷单位：宁波市江北欣欣合力印务有限公司
出刊日期：2021年12月
“内部资料，免费交流”
印数：300本
发送范围：宁波市医疗器械行业协会会员



宁波市

医疗器械行业协会 简介

宁波市医疗器械行业协会（以下简称“协会”），英文名称：NINGBO ASSOCIATION FOR MEDICAL DEVICE INDUSTRY,缩写NBAMDI。协会成立于2000年1月，是经宁波市民政局依法登记注册的宁波市内医疗器械(康复辅助器具)生产经营企业、医疗机构及相关大专院校、科研机构、检验机构等企事业单位自愿参加的社会团体。协会拥有个人会员、单位会员、团体会员近200家，会员覆盖近500家涉及医疗器械生产、经营和使用的企事业单位。

协会是市级医疗器械行业代表性组织，是联系医疗器械企事业单位与政府之间的桥梁和纽带。协会的主要职责职能包括：制订并执行行规行约，协调、规范和监督本行业经营行为，维护行业信誉；为会员服务，反映会员愿望和诉求，维护行业的合法权益；协助政府制订和实施行业规划、产业发展、监督管理等政策法规。

协会下设秘书处和医疗器械专家委员会，秘书处为协会的日常办事机构，医疗器械专家委员会为医疗器械专业咨询机构。协会有官方网站、微信公众号、内部专刊和通讯。秘书处有专职工作人员6名。秘书处具体负责为企业和政策、法律、法规、技术等咨询服务，传达贯彻政府的方针、政策和法令，监督和规范行业行为。秘书处秉承为会员提供全方位服务、促进行业健康发展的宗旨，实施靠前服务、优质服务、增值服务，创新服务的工作方针，积极开展包括技术咨询、专业培训、注册产品技术要求和资料编写、质量管理体系资料的编写，国内外医博会组团、组织协调国际技术产业交流合作、组织人才招聘、承接政府转包项目、建立并维护政企互动和沟通平台、注册检验指导及普惠服务等各项服务（详见官网服务清单）。

协会办公地址：宁波市鄞州区海晏北路800号（雷迪森酒店）525室

协会官网地址：www.nbamdi.com

公众微信号：nbamdi

联系电话：0574-27720688 27720689

传 真：0574-27720691

CONTENTS / 目录

产业发展纵览

- 02/ 深度！2021年中国医疗器械行业竞争格局及市场份额分析
市场集中度低且竞争较分散

行业发展动态

- 05/ 鑫高益无液氦磁共振荣获中国医疗器械创新创业大赛复赛一等奖
- 05/ 中国国产ECMO进入临床阶段
- 06/ 校企联谊谋发展 合作双赢谱新篇
- 06/ 协会与宁波生命科学城战略合作协议签约圆满成功

医械科研进展

- 07/ 口腔植入钛及钛合金材料的表面改性技术进展

行业政策信息

- 15/ 国家药监局综合司公开征求《禁止委托生产医疗器械目录（征求意见稿）》意见
- 15/ 国家药监局关于印发境内第二类医疗器械注册审批操作规范的通知
- 16/ 国家药监局关于印发境内第三类和进口医疗器械注册审批操作规范的通知

法律法规解读

- 17/ 《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则》解读

器械安全警戒

- 19/ 国家药监局通报查处可用于医疗美容医疗器械违法典型案例

深度！2021年中国医疗器械行业竞争格局及市场份额分析 市场集中度低且竞争较分散

医疗器械行业主要上市公司：目前国内医疗器械行业的上市公司主要有迈瑞医疗(300760)、稳健医疗(300888)、英科医疗(300677)、振德医疗(603301)、安图生物(603658)、威高股份(01066.HK)、乐普医疗(300003)等。

本文核心数据：医疗器械行业生产和经营企业区域分布

1、中国医疗器械行业竞争格局：国产品牌和国外品牌两大派系

受益于经济水平的发展，健康需求不断增加，中国医疗器械市场迎来了巨大的发展机遇。我国医疗器械的上市公司包括：迈瑞医疗(300760)、稳健医疗(300888)、英科医疗(300677)、振德医疗(603301)、安图生物(603658)、威高股份(01066.HK)、乐普医疗(300003)、华大基因(300676)、鱼跃医疗(002223)、迪安诊断(300244)、新华医疗(600587)。

图1：2021年中国医疗器械行业主要企业基本信息

公司名称	成立时间(进入中国时间)	股票代码	业务类型	行业关注度
迈瑞医疗	1999-01-25	300760	生命信息与支持、体外诊断、数字超声、医学影像	★★★★★
稳健医疗	2000-08-24	300888	医用敷料	★★★
英科医疗	2009-07-20	300677	一次性医疗器械和医疗耐用设备	★★★★
振德医疗	1994-08-18	603301	传统医用敷料、压力治疗与固定等	★★★
安图生物	1999-09-15	603658	体外诊断试剂和仪器	★★★★★
威高股份	2000-12-28	01066.HK	一次性医疗器械和药业领域服务	★★★★★
乐普医疗	1999-06-11	300003	唯一的国家心脏介入诊疗器械及装备工程技术研究中心	★★★★★
华大基因	2010-07-09	300676	基因组学系列，包括基因测序仪和多种基因测序试剂	★★★
鱼跃医疗	1998-10-22	002223	家用医疗器械、医用呼吸与供氧器械	★★★★★
迪安诊断	2001-09-05	300244	医疗诊断技术及产品	★★★
新华医疗	1993-04-18	600587	放疗及影像、手术器械及骨科、手术室工程及设备、口腔设备及耗材等	★★★
强生	1985年	NYSE: JNJ	医学成像、信息技术、医疗诊断等	★★★
西门子医疗	2008年	ETR: SHL	诊断与治疗的影像系统	★★★★★
通用电气医疗	1979年	NYSE: GE	数字医学影像设备业务	★★★
飞利浦医疗	1998年	AMS: PHIA	专业医疗保健设备和服务、家庭医疗保健服务、成像系统等	★★★

资料来源：企查查 前瞻产业研究院整理

我国的医疗器械行业目前尚未改变中小企业林立的局面，但在医疗器械市场规模迅速增长、高端医疗设备国产化替代形式严峻的情况下，行业中涌现出了一批优秀的企业，以迈瑞医疗、威高股份等领先企业为代表，它们在高端医疗器械的研发方面投入了大量的人力物力，在向创造高附加值发展的同时也逐渐地奠定了自身在中国医疗器械行业的地位。

我国医疗器械行业竞争派系主要分为国产品牌和国外品牌，其国产品牌以迈瑞医疗、稳健医疗、英科医疗等企业的医疗器械为代表；国外品牌则以强生、西门子医疗、GE、飞利浦等企业的医疗器械为代表。



2、中国医疗器械行业市场排名

由于2020年初疫情的影响医疗器械企业得到了极大地关注，虽然在以往大众对于国产医疗器械多少有着一些刻板的印象和认知，但随着目前我国医疗器械行业的发展，多数医疗器械产品的性能已经达到了类似进口产品的水平。

互联网周刊与eNet研究院联合发布了“2020中国医疗器械行业100强榜单”。榜单罗列了中国医疗器械企业在DR、分子诊断、雪球分析等领域取得的技术突破，其中迈瑞医疗、安图生物、威高股份、乐普医疗、健帆生物位居榜单前五名。

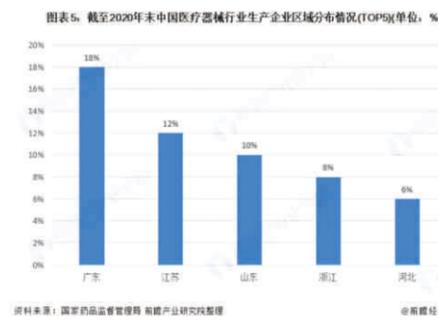
图4：2020年中国医疗器械行业100强(TOP10)

排名	企业	主营业务
1	迈瑞医疗	生命信息与支持、体外诊断、数字超声、医学影像
2	安图生物	体外诊断试剂和仪器，包括化学发光免疫分析仪、酶标仪、洗板机等
3	威高股份	一次性医疗器械和药业领域服务
4	乐普医疗	心血管介入诊疗器械设备及药品
5	健帆生物	血液净化产品，如DNA免疫吸附剂和血液灌流器
6	康泰医学	血氧类、血压类、心电类、脑电类、超声类、影像类等20多种
7	大博医疗	骨科创伤类植入耗材、脊柱类植入耗材和神经外科类植入耗材
8	欧普康视	硬性透气性角膜接触镜类产品及眼科器械
9	鱼跃医疗	家用医疗器械、医用临床产品及与之相关的医疗服务
10	京东方	端口器件、智能物联和智慧医疗

资料来源：互联网周刊 eNet研究院 前瞻产业研究院整理

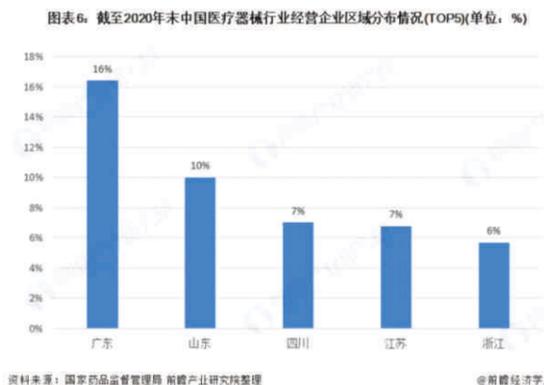
3、中国医疗器械行业市场集中度：行业集中度较低，区域集中在东部沿海城市

目前，我国医疗器械行业集中度较低，市场竞争较为分散。由于技术原因，目前市场中竞争者较多，仍未出现垄断企业。从区域角度来看，中国医疗器械行业多分布于东部沿海地区。根据国家药品监督管理局公布的《药品监督管理统计年度报告(2020年)》，从医疗器械生产企业的区域集中度来看，我国医疗器械行业生产企业主要分布在广东、江苏、山东、浙江和河北，这五个省的医疗器械生产企业的区域集中度达54%。



从医疗器械经营企业的区域集中度来看，我国医疗器械行业经营企业主要分布在广东、山东、四川、江苏和浙江，这五个省的医疗器械经营企业的区域集中度达46%。

沿海地域由于经济发展较好，研发投入较多，产业吸引力较高。同时，内地中部城市河北、四川因为政策支持，近年来也吸引了部分医疗器械生产和经营企业。总体来说，我国医疗器械行业呈现东部沿海城市快速发展，中部内地城市协同发展的区域格局。



4、中国医疗器械行业企业布局及竞争力评价：迈瑞医疗、乐普医疗竞争力较强

在我国医疗器械行业公司中，大多数企业医疗器械的业务已布局到海外市场。从企业医疗器械业务的竞争力来看，在我国本土企业中，迈瑞医疗、乐普医疗的竞争力排名较强；在外资企业中，强生、西门子、通用、飞利浦的竞争力排名较强。

图7：中国医疗器械企业业务布局及竞争力评价(一)(单位：%)

公司名称	业务占比	区域布局	医疗器械业务情况	医疗器械业务竞争力
迈瑞医疗	99.79%	190多个国家及地区	中国最大、全球领先的医疗器械及解决方案供应商。公司主要产品覆盖三大领域：生命信息与支持、体外诊断以及医学影像。	★★★★★
稳健医疗	69.29%	浙江、江苏等	公司医疗器械业务主要为医用耗材产品。	★★★
英科医疗	100.00%	全球	公司医疗器械产品包括个人防护、康复护理等。	★★★
振德医疗	98.58%	70多个国家和地区	主要产品线涵盖进口与现代伤口护理产品、手术感染产品、感染防护用品、基础伤口护理产品及压力治疗与固定产品。	★★★
安图生物	97.31%	中国和海外	公司业务主要是体外诊断试剂及仪器的研发、制造、整合及服务	★★★★
威高股份	100%	中国和海外	临床护理、骨科产品、介入产品等医疗器械。	★★★★★
乐普医疗	42.30%	中国和海外	公司拥有心血管、外科与血液、诊断试剂三大产业平台，以及家用和智能医疗器械。	★★★★★
华大基因	66.24%	全球100多个国家和地区	华大基因的医疗器械业务包括基因测序业务和PCR业务，其中PCR业务包括基因测序仪和多种基因测序试剂。	★★★

资料来源：前瞻产业研究院整理

图表8. 中国医疗器械企业业务布局及竞争力评价(二)(单位: %)

公司名称	业务占比	区域布局	医疗器械业务情况	医疗器械业务竞争力
鱼跃医疗	96.77%	中国和海外	主要集中在医用呼吸与供氧、家用医疗及慢病管理、院内外消毒感染、手术与眼科器械及中医器械等领域。	★★★
迪安诊断	47.72%	全国 16 个省市	公司在液相质谱、核磁质谱、分子诊断及细胞病理等领域均有强劲市场竞争力产品。	★★★
新华医疗	79.07%	全球 21 个国家与地区	公司业务涵盖感染控制、放疗及影像、手术器械及骨科、手术室工程及设备、口腔设备及耗材、体外诊断试剂及仪器、生物材料及耗材、透析设备及耗材等。	★★★★
强生	27.80%	全球 60 个国家地区	用于微创及开放性手术、电生理学、骨科、整形以及感染预防等领域的医疗器械。	★★★★★
西门子医疗	100%	世界各地	诊断与治疗的影响系统, 电子医学和听力技术; 向医院、诊所提供优化业务流程、提高工作效率的 IT 解决方案; 以及从数据管理到疾病预防、治疗和护理过程管理的系列服务。	★★★★★
通用电气医疗	22.61%	中国生产基地: 北京、上海、天津、无锡	公司是全球数字医学影像设备领域龙头, GE 医疗在中国已构建了高端医疗设备的研究和国产能力。	★★★★★
飞利浦医疗	41.85%	全球 63 个国家地区	业务包括专业医疗保健设备和服务、家庭医疗保健服务、成像系统、临床监护系统等。	★★★★★

资料来源: 前瞻产业研究院整理

5、中国医疗器械行业竞争状态总结: 市场竞争激烈且同质化现象严重

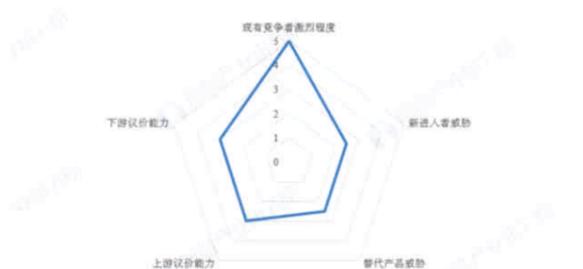
从五力竞争模型角度分析, 目前, 我国我国医疗器械行业市场竞争激烈, 且产品同质化现象十分严重。医疗器械行业上游产业较为成熟, 部件供应充足, 但部分高端医疗器械部件部分依赖进口, 上游议价能力一般。下游购买者主要为各级医疗单位和普通消费者, 用户数量较多, 对于中低端产品, 医院通常采用集中采购、大批量购买的方式, 因此购买者议价能力一般。

一方面我国医疗器械行业快速增长、资本市场

加速布局和AI技术等新技术的发展推动我国医疗器械行业快速发展, 行业吸引力巨大;另一方面我国医疗器械行业面临较高的资质、人才和技术服务等壁垒, 行业准入门槛较高。总体而言, 我国医疗器械行业潜在进入者威胁一般。

高端医疗器械目前尚无有效的可替代产品, 外部竞争主要来自于进口产品。中低端医疗器械由于技术简单, 同质化现象严重, 竞争激烈, 容易被替代。整体看来, 替代产品威胁一般。

图表9. 中国医疗器械行业竞争状态总结



资料来源: 前瞻产业研究院整理

以上数据及分析请参考于前瞻产业研究院《中国医疗器械行业竞争格局与重点企业分析报告》, 同时前瞻产业研究院还提供产业大数据、产业研究、产业链咨询、产业图谱、产业规划、园区规划、产业招商引资、IPO募投可研、招股说明书撰写等解决方案。

鑫高益无液氦磁共振荣获中国医疗器械创新创业大赛复赛一等奖

10月18日, 第四届中国医疗器械创新创业大赛大中型诊疗设备与急救、生命支持设备复赛在青岛举行。鑫高益医疗的无液氦磁共振系统创新项目在众多优秀项目中脱颖而出, 以全场最高分荣获一等奖。

此次比赛主题是“科技引领, 筑梦高新”、从海内外831个医疗器械创新项目中选出25个参赛项目进入决赛现场, 给现场的评委专家、投融资机构和企业家代表们呈现了一场精彩纷呈的激烈赛事。现场共评选出大中型诊疗设备与急救、生命支持设备复赛一等奖2名, 二等奖3名, 三等奖7名, 优秀奖7名。



排名	项目编号	项目名称	单位名称 (或团队名称)
一等奖	0052021096	无液氦磁共振系统创新项目	鑫高益医疗设备股份有限公司
二等奖	0052021075	国际首创双通道超声内镜机器人	慧城医疗科技(台州)有限公司
三等奖	0052021069	高超声速激光金属增材制造	北京智研科技有限公司
优秀奖	0052021082	智能超声可视化辅助介入治疗系统	深圳市程罗医学股份有限公司
	0052021085	全球式360°数字通用SPECT-CT	上海光融医疗科技有限公司
	0052021084	磁共振引导精准微创治疗系统	安徽金鹰医疗设备有限公司
	0052021098	用于超声引导微创介入生物医学功能性检测装备系统-可见光OCT	苏州光迅医疗科技有限公司

项目编号	项目名称	最终得分	排名
0052021096	无液氦磁共振系统创新项目	89.93	1
0052021075	国际首创双通道超声内镜机器人	88.94	2
0052021069	高超声速激光金属增材制造	87.73	3
0052021082	智能超声可视化辅助介入治疗系统	86.84	4
0052021085	全球式360°数字通用SPECT-CT	84.67	5
0052021084	磁共振引导精准微创治疗系统	84.41	6
0052021098	用于超声引导微创介入生物医学功能性检测装备系统-可见光OCT	82.01	7

中国国产ECMO进入临床阶段

西安交通大学第一附属医院8日公布, 该院与四川大学国家生物医学材料工程技术研究中心、西安交通大学机械学院联合研发的体外膜肺氧合设备(ECMO)在国内率先进入临床阶段。

ECMO可对重症心肺功能衰竭患者提供持续的体外呼吸与循环, 为抢救赢得宝贵时间。新冠肺炎疫情发生以来, ECMO逐渐为公众所熟知, 然而其核心关键技术长期被国外垄断, 设备及耗材价格昂贵。

西安交通大学第一附属医院心血管病学院院长袁祖贻介绍, 该院心血管团队已从事ECMO临床应用及相关研究超过20年。团队是国内最早开展ECMO临床工作的单位之一, 也是国内最早研发膜式氧合器、灌注管路等医疗器械的单位之一。2017年, 该团队联合有关方面针对ECMO设备全血液接触面长效抗凝涂层、磁悬浮离心泵、超声流量探头、程控监测系统及ECMO膜肺展开深入设计和研发。

西安交通大学机械学院教授庄健介绍, 新冠肺炎疫情发生前, 研发团队已基本完成ECMO离心泵设备及全系列耗材的样品试制, 并进行了针对抗凝涂层的大动物实验。在本项目研发中, 团队充分分析比较了国外同类产品的优缺点及临床使用存在的问题, 设计出针对国内临床需求的国产化ECMO。

此次该团队研发的首套国产ECMO系统成功应用于临床, 有望显著降低ECMO产品的国内售价, 推动ECMO技术向基层医院普及, 使更多危急重症患者受益。



医护人员使用国产ECMO救治患者 (受访者供图)



国产ECMO救治患者 (受访者供图)

校企联谊谋发展 合作双赢谱新篇

2021年10月,宁波龙泰医疗科技有限公司与宁波大学科学技术学院机械工程与自动化学院签署实习实践基地合作协议。

校企合作作为培养技能型人才的办学模式,符合社会潮流和企业需求,而专家引领、行业支持、企业参与是校企合作的必由之路,也是教育持续发展的坚实依托。此次校企合作关系,将进一步推动学生校外实习和社会实践活动的开展,培养具有较高专业实践能力的技能型人才,并通过校企深度合作,走“产、学、研”相结合的道路,使双方互惠互利。双方就目前学生课题实际出发,结合企业熟悉市场的优势,不定期给学生进行授课,提升专业知识水平。

龙泰医疗希望通过和学校的真诚合作,通过以合作教学科研实践基地为契机,加强之间的合作与交流,拓宽高校就业渠道,来实现学校、企业的共赢发展。



协会与宁波生命科学城战略合作协议签约圆满成功

11月11日下午,我会秘书长周岩携秘书处人员前往宁南文体中心。在宁波市投资促进中心综合部部长史晶、奉化区投资促进局副局长虞晶以及宁波宁南新城开发建设管理中心副主任周辉的共同见证下,我会秘书长周岩与宁波生命科学城副总经理丁晶签署了战略合作协议,达成友好合作。

根据丁总的介绍我们了解到,宁波生命科学城是中国金茂与宁波奉化区政府合作开发的大健康创新产业示范新城。生命科学城位于宁波南部新城核心区,是承南启北、宁波南进第一站。其致力于打造涵盖医疗服务、创新研发、健康管理、商业配套、乐活社区等功能的创新城市蓝本。

在产业开发方面,宁波生命科学城以高标准、国际化视角设立“一门户五中心”六大开发地块:前沿医疗中心、健康金融中心、生命创新中心、数字健康中心、主动健康中心。致力于打造集创新研发、医疗服务、健康管理、商业配套等多元业态融合发展的生命科学生态圈。令人关注的是,医疗器械是产业规划中的重点模块,生命创新中心聚焦前沿医学创新,生物医药和创新器械研发等领域;数字健康中心可将穿戴设备与健康大数据有机结合,赋能医疗健康产业发展。

此次合作,协会将充分利用协会的人员、技术、项目信息等优势,结合中国金茂雄厚的资本实力和城市运营项目的创新积累,积极促进双方在医疗器械产业领域的合作。同时,本次协会与宁波生命科学城的合作能够更好发挥协会的桥梁、纽带作用,拓展协会服务会员的空间,扩大协会影响力,为推动宁波市医疗器械产业的发展出一份力。



口腔植入钛及钛合金材料的表面改性技术进展

■ 李明利 汤彬彩

摘要:钛及钛合金材料具有密度小、弹性模量较不锈钢等其他金属低、与人体力学相容性好且无磁性、具有一定的抗腐蚀性、毒性低等一系列优良特性,被越来越广泛地应用于牙矫形丝、牙托、植入体等口腔材料,但仍然存在抗菌性较差、耐磨性差等缺陷。通过表面处理可以使钛及钛合金具有一定的生物功能性,提高其生物相容性、耐蚀性、抗菌性、耐磨性等指标。钛及钛合金材料表面改性的方法可以归纳为机械方法、物理方法和化学方法三大类。本文综述了机械加工、抛光、喷砂等3种机械处理方法,物理气相沉积、离子注入、热喷涂、激光熔覆、脉冲爆炸-等离子体技术等5种物理方法和酸蚀、碱热处理、溶胶-凝胶、电化学沉积法、阳极氧化法、微弧氧化法等6种化学方法的技术原理、特点和研究进展,并对未来钛及钛合金材料在口腔植入领域的应用前景提出了展望。

关键词:钛;钛合金;表面改性;进展

一、引言

对于牙列缺损、缺失问题,种植牙是一种常见的治疗方法。20世纪30年代,钴铬合金、钽等高强度耐磨损的材料应用促进了种植牙的产生。20世纪90年代,瑞典哥德堡大学Branemar发现纯钛与机体有良好的生物相容性,开启了纯钛种植体的大量研究。近年来,也有学者研究陶瓷材料作为种植体的可行性,比如通过仿生沉积法在氧化锆表面沉积硅磷酸八钙活性涂层,赋予种植体一定的生物活性,但是氧化锆陶瓷的低温老化和脆性仍是限制其应用的瓶颈问题。虽然钛种植体会带来过敏反应、牙龈暗灰、种植体牙周炎等问题,但可以通过合适的表面处理技术降低风险,目前仍是最主流的种植体材料。

二、钛及钛合金作为医用植入物的性能特点

医用钛及钛合金作为临床中应用最为广泛的金

属植入材料,具有一系列优良的特性。

1. 密度小,弹性模量较不锈钢等其他金属低,具有较好的韧性和较匹配的强度,与人体力学相容性好且无磁性。钛及钛合金的密度约为 $4.5\text{g}/\text{cm}^3$,因此,钛及钛合金以植入物的形式在人体内存在可减轻人体的负载。纯钛的弹性模量约 110GPa ,钛植入人体后,与其他金属材料相比可与人体骨组织更好地匹配,减少骨组织对植入物之间因应力差异大而引起的负面效应。植入体要长期留存于人体内,必然要承受人体肌肉收缩力及其他挤压、扭转等力的作用。钛网、钛钉、牙科植入物等植入体,均能够承受正常范围内的应力。钛及钛合金不受磁场和天气的影响,有利于其植入后人体的安全。

2. 具有一定的抗腐蚀性,毒性低,生物相容性好。钛及其合金表面遇氧会迅速形成一层致密而稳

定的氧化层，在人体组织液中具有较强的耐腐蚀性能，属于惰性金属材料。钛合金中的添加元素如铌(Nb)、锆(Zr)、钽(Ta)、钼(Mo)、铜(Cu)、钙(Ca)、磷(P)等都具有良好的生物相容性。钛及钛合金植入体内几乎不会引起人体的排斥反应，无致畸、致敏、致癌作用，而且其代谢和降解的产物对人体没有负面影响。

3. 通过表面处理可以使钛及钛合金具有一定的生物功能性。通过对钛合金表面的机械、物理或化学改性处理，可以使钛合金和骨组织表面直接接触，形成骨整合，促进体内某些特异性蛋白或细胞的生长和粘附，甚至诱导骨组织生长，从而有利于植入体的稳定性。植入体的骨整合是指骨骼与植入体之间结构和功能的直接联系，钛及钛合金的骨整合特性如生物相容性、骨生成、骨诱导与传导性及多孔结构等，是其可被设计成口腔植入体的重要依据。骨整合有赖于成骨细胞和破骨细胞的相对活性，成骨细胞活性高利于骨整合的发生，而破骨细胞活性高则不利于骨的整合。改变外界条件可影响这两种细胞的相对活性，使其相关蛋白表达发生变化，导致骨整合程度的改变。由于骨整合的效果对临床应用有着明显的影响，故有许多研究针对钛及钛合金的表面改性以期改善植入体的骨整合能力。

三、钛及钛合金材料表面改性的目的与进展

目前，虽然钛及钛合金正被越来越广泛地应用于牙矫形丝、牙托、植入体等口腔材料，但仍然存在着抗菌性较差、耐磨性也有待提高等不可忽视的缺陷。为了增强钛及钛合金基体材料的使用效果，提高其生物相容性、耐蚀性、抗菌性、耐磨性等各项指标，目前，一般有两种处理方式：一种是改变钛合金的组成成分和基本结构，研究新型钛合金；另一种是对其做表面改性处理。相对而言，表面改性处理方式既保留了钛合金被用作基体材料的高强度、低密度、高生物相容性等优势，同时又可以较好地提高其耐磨性和抗菌性能。因此，众多研究者正越来越多的使用不同的表面处理技术来提高钛及钛合金的性能。

钛及钛合金材料表面改性处理技术发展主要经历了三个阶段：第一阶段是以传统的热处理、物理改进和化学反应为主要方式的技术，其方法有化学热处理、电镀、热处理、表面形变强化、阳极氧化等，如Tsukanaka等人用碱化学热处理法对钛合金材料进行表面改性，增强了材料的耐磨损性与耐腐蚀性。第二阶段是以激光、电子束、离子束等高能束为主要手段的现代技术阶段。其中，高能量粒子照射、离子脉冲表面爆轰等手段较为常见。第三阶段是以多能量场的复合使用并结合多种强化手段的综合技术阶段。近年来，有越来越多的新型钛及钛合金基体材料表面改性技术出现，综合运用了多种手段来发挥作用，并对改性涂层实现人为的设计与调控，从而完成预期的强化处理效果，以满足现代临床医学的多方面需要。

对钛及钛合金的表面改性处理主要用于增强钛合金的耐磨性、耐腐蚀性、生物相容性，以提高钛及钛合金基体的抗菌性、记忆性、美观性等为目标的表面改性研究也有一定进展。为了增强钛及钛合金基体的耐腐蚀性及耐磨性，最常见的手段是制备不同的保护层，改变其表面的晶格结构，从而增强其耐磨性能和抗腐蚀性能。如Palanivelu等在钛合金基体材料的表面喷涂AT13/HAP双面涂层，使钛合金的耐磨性增强了1.728倍；Hang等用石墨烯和镍钛合金(NiTi)制备了DLC涂层，极大地增强了钛合金基体材料的耐磨性与抗腐蚀性。在增强生物相容性方面，制备具有生物活性功能涂层是比较有效的方法之一。然而，目前临床研究发现，受到材料残余应力的影响，基体材料与涂层材料结合的边缘部位易溶解，导致基体与涂层之间的结合效果并不理想。在此基础上，多层复合涂层、功能梯度涂层是材料表面改性的重要研究方向。

四、钛及钛合金材料表面改性的方法

钛及钛合金材料表面改性的方法有很多种，主要可以归纳为机械方法、物理方法和化学方法三大类。

1. 机械方法

一般对金属纯钛表面进行机械处理常用的方法

主要有打磨处理、抛光处理、喷丸/喷砂处理等，这些处理方式的目的通常是去除其表面污染层，同时获得经过处理后的特定的表面微观结构和粗糙度，从而进一步提高材料表面细胞粘附能力和骨结合强度。

(1) 机械加工处理

运用机械加工的方法使得材料表面获得具有不同纹理结构和刻痕，从而提高钛及钛合金表面对细胞的粘附和增殖能力。

(2) 抛光处理

为了获得光滑的材料表面，故需要采用砂纸或者抛光布对金属纯钛表面进行打磨和抛光，去除材料表面污染层。

(3) 喷丸/喷砂强化处理

喷砂是通过将陶瓷材料、玻璃或者二氧化硅颗粒喷射到植入体表面，从而使植入体表面粗糙并产生一个残余压应力层。选择弹丸的材质不同，会得到不同的表面强化效果。喷砂可以在钛合金基体材料的表面制造出许多凹坑，有利于成骨细胞在材料表面聚集生长以及钙离子和磷元素的沉积。如仅采取单纯的喷砂处理会使钛合金材料表面的形状变得很不规则，导致材料内应力不均，材料表面过于粗糙，会导致材料抗腐蚀性能降低，从而会发生钛表面离子释放，增加机体组织炎症反应的可能。喷雾颗粒的直径大小，喷砂的时间长短以及其他一些因素均会影响喷砂处理的效果。与此同时，喷砂颗粒常常会嵌入到材料表面，难以防止污染以及纯化表面。因此实际制备工艺过程中，常常被用作其他表面改性方法的预处理措施，与其他处理技术联合应用。通常喷砂后要进行酸蚀处理，清除喷砂后残余在表面的颗粒。

2. 物理方法

物理方法改性是指在整个表面改性过程中不发生化学反应或者只发生极小程度化学反应的一类改性方法，主要包括物理气相沉积、离子注入、等离子喷涂和激光熔覆等。物理改性的方法并不能改变材料表面的化学成分和化学性能，只是会改变表面

的形貌结构及其表面粗糙程度，从而增强种植体和骨组织接触界面的机械锁合作用，以达到促进成骨细胞在材料表面的附着和诱导骨结合的作用。

(1) 物理气相沉积

物理气相沉积(Physical Vapor Deposition, PVD)是指在真空环境下，目标材料通过蒸发或者喷溅射出的方式将固态或者液态物质以原子、分子或者离子状态在材料表面迁移并聚集形成薄膜的一种表面改性方法。PVD主要包括三种方式：真空蒸镀、溅射镀膜和离子镀膜。物理气相沉积技术可通过阴极电弧沉积、电子束物理气相沉积技术和蒸发沉积这三种主要的方式进行。阴极电弧沉积，是指阴极和阳极之间的高电流离子化蒸汽通过场发射或者热发射的形式沉积在材料表面上；电子束物理气相沉积技术是指在高真空环境下高能量密度的电子束将目标材料加热至汽化，其蒸汽扩散至材料表面，待冷却后在材料表面形成沉积层的方法；蒸发沉积技术，是指通过加热的方法使得目标材料蒸发并在材料表面沉积的方法。该技术污染小，耗材少，过程简单，涂层均匀致密，涂层与工件的结合能力较强，可用于各种无机材料和部分有机材料的改性，但其主要缺点是涂层结构复杂。Byeong-Mo Kang等人通过PVD电弧离子镀在钛基体上制备抗菌钛银薄膜，其对变形链球菌有良好的抗菌性能，且对人牙龈成纤维细胞无细胞毒性作用。

(2) 离子注入

离子注入是指带电原子或离子在低温真空条件下，经加速后射入固体材料表面，从而在所选择区域形成一个具有特殊性质的注入层。离子注入技术通常用来改变材料表面的物理性质、化学性质以及材料表面的电性能等。离子注入表面改性技术有两种：一种是束线离子注入，即传统的离子束离子注入；另一种是等离子体浸没离子注入。此方法能同时进行多组元注入，沉积离子能量高，薄膜致密性和附着性高。在改善金属纯钛材料表面机械性能、物理性能、化学性能和生物相容性方面，氧元素是最常用的注入元素，除了氧元素外，也常常使用氮

元素、碳元素和一些金属离子元素。其中，注入氮离子可以增加金属纯钛材料表面的硬度、抗腐蚀性和耐磨性。注入离子的渗透程度是由所注入的离子能量、离子种类和基体材料表面的结合物性质所决定的。研究表明，在金属纯钛材料表面注入钙离子、镁离子等金属离子可以增强口腔牙种植体表面的生物活性；注入钠离子后，在细胞粘附实验中发现成骨细胞在注入钠离子的金属纯钛材料表面生长有序，且形成羟基磷灰石后该材料表面有利于细胞增殖和黏附。István Lampé 等将银离子注入纯钛基材，制备银纳米颗粒涂层，将纳米粒子固定在钛表面，既可以为植入物表面增加抗菌特征又没有细胞毒性，有助于防止植入物周围炎症的发生。

(3) 热喷涂技术

热喷涂技术是将加热至熔融或半熔融状态的喷涂材料经高速喷射沉积到经预处理后的基材表面，形成附着牢固的涂层。该技术需要热源，根据能源不同可以分为等离子喷涂和其他热喷涂技术，前者应用广泛。等离子喷涂技术是利用等离子枪产生直流电弧将粉末颗粒加热融化后高速喷射在基体表面，通过层片叠层形成涂层，该方法沉积速度快(80g/min)、成本低、易于制备较厚的涂层(30-200 μm)。研究表明，钛合金表面经等离子体喷涂方式制备羟基磷灰石涂层后，植入体表面的羟基磷灰石涂层能较短时间内与骨组织形成牢固结合，但由于羟基磷灰石涂层与钛合金热膨胀系数差距较大，故其附着不牢，容易剥落。相比较之下，在模拟人工体液(SBF)矿化机制条件下制备的羟基磷灰石活性涂层可以提高种植体表面活性涂层的稳定性，但是该方法实验操作时间较长，常常需要在模拟人工体液(SBF)中浸泡7-14天，操作周期较长。

(4) 激光熔覆

激光熔覆技术指先在基材表面添加选择的涂层材料，经激光辐照使涂层材料与基材表面薄层一起熔凝，快速凝固后形成稀释度极低的冶金结合层。它是随着大功率激光器的发展而兴起的一种材料加工和表面改性技术，该技术具有形成的组织致密、

涂层与基体结合好、适合熔覆材料多等特点，能显著改善基底材料表面的耐热、耐蚀、耐磨、抗氧化特性。激光熔覆技术不仅可以应用于材料表面改性还可应用于产品修复。有研究表明经激光熔覆技术对金属纯钛材料表面进行改性后可以增强其表面的生物活性，在材料表面产生有利于成骨细胞粘附和增殖的多孔结构。有学者采用碳化钨-镍基合金粉末混合物对工业用TC4合金(Ti-6Al-4V)进行激光熔覆，镀层的显微硬度值提高了三倍以上，耐磨性提高了400倍。

(5) 脉冲爆炸-等离子体技术

脉冲爆炸-等离子体技术(PPD)是气体爆炸技术与等离子体技术的结合，其原理为：爆炸冲击波与高压电流场、电磁场的能量相叠加形成高能等离子体束轰击材料表面，使工件表面在快速熔凝(升温速率107 K/s，冷却速率108 K/s)过程中发生合金化反应以及自淬火效应，从而得到表面改性层。该操作可在大气环境下进行，工序简单，无污染，改性层强化质量高。陈宇海等采用PPD表面改性技术在TC4合金(Ti-6Al-4V)表面制备改性层，发现PPD处理可使TC4合金表面发生快速熔凝，进行合金化反应生成氮化钛(TiN)、Ti_xO_y，诱发马氏体相变，耐磨性明显提升，改性层厚度和材料表面粗糙度随着脉冲次数的增加而增大。

3 化学法

化学方法是主要通过化学反应来改变材料表面的性能，通常会在材料表面引入化学涂层或者氧化层，使得材料表面层的成分发生变化，通常采用的方法有化学处理(如酸处理、碱处理和过氧化氢溶液处理等)、溶胶-凝胶技术、电化学沉积法、阳极氧化法、微弧氧化法、生物化学改性等方法。化学处理相比机械处理和物理处理，方法操作较为简单，不需要很复杂的设备，而且可以通过调节浸泡溶液的浓度来控制化学涂层或者氧化层的组成成分和厚度，不受表面复杂程度的影响。

(1) 酸处理

酸处理是指运用酸腐蚀的方法根据材料表面不

同耐酸特性采用不同浓度、不同种类的酸溶液对其表面的氧化层进行酸蚀溶解，从而达到去除材料表面氧化层或者其他一些残留杂质的目的。酸蚀处理也会同时对金属纯钛材料表面晶界进行腐蚀，使其表面形成多孔状结构或者裂纹状结构。金属纯钛材料表面的氧化层一般情况下比较稳定，常温条件下在盐酸(HCl)溶液、氢氟酸(HF)溶液、过氧化氢(H₂O₂)溶液等作用下才会发生化学反应。一般情况下，表面前期处理可用混合酸进行酸处理或者结合其他一些化学处理方法进行，浓度为10%-30%的硝酸溶液与浓度1%-3%的氢氟酸溶液混合配制的混合酸溶液被认为是金属纯钛材料表面前期处理的标准配方。研究表明，经酸处理之后的纯钛表面会形成微观结构为10nm的氧化层，该氧化层中主要是二氧化钛结构和一些可以在电镜下被观察到的酸氧化物的残留物。显然，所用的酸溶液的种类、浓度以及不同酸处理的顺序对材料表面形貌状态以及粗糙程度有着极大的影响，只使用磷酸或盐酸处理表面效果不佳。在使用两种酸的情况下，先用盐酸再硫酸或盐酸和硫酸的混合溶液处理基材表面效果均不好，而先硫酸后盐酸处理表面最终达到的效果好。通过不同类型的酸溶液处理后，金属纯钛材料表面粗糙度不同，与单纯的机械处理方法(如打磨、抛光等)相比，经化学处理之后的金属纯钛材料表面积增大了，为细胞粘附和生长提供了更多的空间。因此经过酸处理后的种植体表面对骨结合有促进作用。通常使用强酸，如氢氟酸，硫酸，硝酸或多种酸的混合液来处理植入体表面。酸蚀不仅可以清洁植入体表面，还可以增加表面粗糙度。酸蚀表面能够促进细胞黏附和骨生成，进而促进了骨整合。

(2) 碱热处理

碱热处理原理是将清洗过的金属纯钛材料浸泡在温度为60℃，浓度为5mol/mL或者10mol/mL的强碱溶液(氢氧化钠或者氢氧化钾溶液)中，碱以离子的形式存在溶液中，氢氧根离子轰击金属纯钛材料表面，使得在金属纯钛材料表面自然形成的二

氧化钛层溶解在碱性溶液里，随着二氧化钛层的溶解，钛基质就慢慢暴露了出来。在浸泡的强碱溶液中有大量的氢氧根离子，会继续轰击金属纯钛材料表面，这样会形成带负电荷的水合物。带负电的水合物会和氢氧根离子结合，浸泡数小时后取出，清洗干净后干燥，最后在不超过800℃的温度条件下加热一段时间，表面会形成锐钛矿相或金红石相的多孔氧化膜，为钙离子的结合提供位点，从而促进羟基磷灰石在种植体表面的形成。

(3) 化学气相沉积法

化学气相沉积(CVD)是在加热条件下让材料表面与和表面接触的气态反应物发生化学反应，最终制备出一种精细控制的涂层，既可以定量(高纯度，精细控制化学物的沉积)，又可以定性(表面形貌和层数)。有研究使用CVD技术在光滑的钛圆盘上制备单层石墨烯涂层，并通过热处理(160℃，2 h)增强了石墨烯与钛的连接强度，从而更好地发挥材料的抗菌性能。

(4) 溶胶-凝胶法

溶胶-凝胶法被广泛应用于金属纯钛材料表面涂层的制备，该方法就是采用胶体化学原理实现金属纯钛材料表面改性或者在金属纯钛表面形成薄膜的一种方法，利用含有高化学活性即易水解成分的化合物作为前驱体，在液体状态下将各种待加入金属纯钛材料表面的原材料混合均匀并与水发生反应，经过水解、缩聚反应等一系列化学反应形成稳定的透明溶胶，将溶胶涂布于需要改性的金属纯钛材料表面后再进行干燥、烧结、热处理等最终在金属纯钛材料表面形成一薄膜涂层。有研究表面采用溶胶-凝胶法在镍钛合金表面可制备出纳米二氧化钛涂层，涂层厚度约为200nm，该涂层可以有效抑制基体金属离子的逸出，从而起到较好的抗腐蚀作用，并且可以提高镍钛合金的血液相容性。由于溶胶-凝胶法制备的二氧化钛涂层表面富含氢氧化钛基团，对羟基磷灰石在材料表面的沉积具有一定的促进作用，所以该方法对材料表面改性后骨结合能力的提高具有一定的促进作用。溶胶-凝胶法是在温和

条件下发生的无机聚合反应,将矿物相与有机物或生物系统联系起来。溶胶-凝胶法主要用来在钛合金基体材料的表面制备一层金属涂层或无机涂层,但涂层很容易脱落,有待改善。一般在钛合金基体材料表面构建HA涂层,此外,还可以在涂层中添加一些微量元素,以提高结合强度、抗菌性以及生物相容性。溶胶-凝胶法合成过程简单,容易控制涂层组成。Gollwitzer等人的研究使用溶胶-凝胶醋酸铜(II)一水合物前驱体,将铜成功整合到最终的TiO₂涂层中,从而显著降低了活菌(金黄色葡萄球菌)的附着力,并具有良好的生物相容性和抗菌活性。

(5) 阳极氧化法

阳极氧化处理是在电解质溶液(如硫酸溶液、磷酸溶液、草酸溶液等)中,用钛合金基体材料做阳极,石墨板或者钢板作为阴极,在外电流的作用下在金属钛表面进行电化学氧化反应,从而形成一层氧化层,其优点是氧化层与钛合金基体材料的结合度高,并且可以显著增强基体材料的生物相容性。在电解过程中,电解液中的氧离子或者酸性阴离子与阳极金属纯钛表面会发生电化学反应,并在金属纯钛表面生成氧化膜。该方法得到的氧化膜与金属纯钛材料表面结合强度高,在电解反应一开始,金属纯钛材料表面生成的氧化膜不够致密,但随着反应的不进行,电解液中的氧离子不断扩散至金属纯钛表面后与金属纯钛发生化学反应所生成的氧化膜的厚度和致密度逐渐增大,直至形成稳定致密的氧化层。阳极氧化过程中电解液成分、浓度、温度以及其他电参数的设置均会影响在金属钛材料表面所形成的氧化层的状态,如孔径大小,表面粗糙度、表面化学成分等。最终通过调节材料表面的微观形态结构从而有效的提高金属纯钛表面的生物活性。

(6) 微弧氧化法

微弧氧化技术,又名等离子微放电氧化技术,是指在普通的阳极氧化的基础上,采用高电压(常常高达1kV)或者高电流在高温高压的条件下使得金属纯钛材料表面生成氧化膜。微弧氧化过程中诱发

电火花现象极为重要,而诱发电火花现象最重要的因素是金属纯钛材料表面是否具有完整的氧化膜绝缘层。当加载的电压过高超过某一临界值后表面的绝缘层氧化膜被高电压击穿时产生微弧放电即会产生电火花,产生电火花的同时该区域瞬间达到高温从而使得金属纯钛材料表面氧化膜以及金属纯钛本身熔化甚至发生汽化。随后熔融物会与周围的电解液接触发生反应在材料表面形成新的膜层,形成新的膜层的部位电阻升高,这样其他较薄的膜层会被击穿,如此往复,最终在整个材料表面形成均匀完整的氧化膜层,并由于击穿程度的不同,最终形成的膜层具有多孔结构。微弧氧化技术常用于耐热耐磨的金属材料表面,金属纯钛材料表面在自然状态下就存在一层较薄的氧化膜层,其本身就具有作为微弧氧化阳极的基础。表面经过微弧氧化处理后形成的多孔膜与骨小梁结构相似,因此有利于进行骨结合。由于微弧氧化技术在金属纯钛材料表面生成的膜层较厚,所以其抗腐蚀能力和耐摩擦性能较强。微弧氧化法作为一种在材料表面制备涂层的新技术,可以在钛表面产生一层多孔的、相对粗糙且粘附力强的氧化钛薄膜。不同于传统涂层,微弧氧化制备的涂层在抗腐蚀性能、结合强度以及表面形貌上均具有明显优势。Yu等人的研究发现,利用微弧氧化制备的涂层界面结合强度大于50 MPa,远大于通过溶胶-凝胶法制备薄膜的界面结合强度。微弧氧化制备的薄膜结构粗糙且具有多孔的结构,能够促进成骨细胞的黏附、扩散以及增殖。

五.展望

种植义齿修复基本解决了传统义齿修复游离端缺失或者全口牙缺失的固位问题,较好地恢复了咀嚼、美观及发音功能。种植义齿由于其舒适性、美观性和不需要自行摘戴等优点在临床上被患者和医生广泛接受。伴随着我国人民生活水平和经济水平的不断提高,越来越多的牙齿缺失患者开始选择种植义齿修复作为牙缺失修复的首选方法,种植体的植入数量也呈现出大幅度的增长。国产种植体因表面处理技术和加工工艺精度上的缺陷,在患者中的

认可度有待提高。目前各种商业金属钛种植体表面也进行了多种多样的改性处理,都能达到良好的骨结合,但是临床使用中往往骨结合时间较长,有些病例中会发生种植体植入后初期稳定性较差的情况,为了提高种植体表面的骨结合能力、提高种植体的初期稳定性、缩短种植周期,种植体表面改性的研究不断深入,相信通过不断的努力,种植体早

期骨结合和初期稳定性一定会得到改善,为更多的缺牙患者的牙齿修复提供便利。研发自主创新性的、具有良好生物活性、机械相容性和力学性能的种植体,对于改变我国牙种植体主要依靠进口的现状、降低种植体加工制作的成本、推动国产种植体的普及都有重大意义。

参考文献

- [1].魏芬绒,王海等.生物医用钛合金材料及其应用[J].世界有色金属.2018,No.494(2):271-273.
- [2].武秋池,纪箴等.钛及钛合金人体植入材料研究进展[J].粉末冶金技术.2019,3.
- [3].马凯,邓春富.医用钛及钛合金牙种植体生物相容性及其相关抗菌性能研究进展[J].中国实用口腔科杂志.2016,9(7):441-445.
- [4].Maher,S.M.A.,Barati,MR.,Losic,D.Engineered titanium implants for localized drug delivery: recent advances and perspectives of Titania nanotubes arrays[J].Expert Opinion on Drug Delivery.2018,15(10):1021-1037.
- [5].马凯,赵宝红等.医用钛及钛合金牙种植体生物相容性及其相关抗菌性能研究进展[J].中国实用口腔科杂志.2016,9(7):441-445.
- [6].Elias,Cn.F.D.,Resende,Cr.,Roestel,J.Mechanical properties,surface morphology and stability of a modified commercially pure high strength titanium alloy for dental implants[J]. Dental Materials.2015,31(2):e1-e13.
- [7].Ferraris,S.S.S.Antibacterial titanium surfaces for medical implants[J].Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications.2016,61:965-978.
- [8].Besinis,A.H.S.,Le,Hr.,Tredwin,C.,et al.Antibacterial activity and biofilm inhibition by surface modified titanium alloy medical implants following application of silver, titanium dioxide and hydroxyapatite nanocoatings [J]. Nanotoxicology. 2017,11(3):1-35.
- [9].Mombelli,A.,Hashim,D.,Cionca,N.What is the impact of titanium particles and biocorrosion on implant survival and complications?A critical review[J].Clinical Oral Implants Research.2018,18:37-53.
- [10].Niinomi,M.,Nakai,M.Titanium-based biomaterials for preventing stress shielding betweenimplant devices and bone [J]. International Journal of Biomaterials. 2011, 836587.
- [11].Zhang,G.N.,Zhang,X.Y.,Sun,Z.P.,et al. Antithrombotic, antimicrobial activities, and biocompatibility of surface-functionalized titanium[J].Journal of Materials Research.2019, 34(24):4056-4065.
- [12].Kaur,M.,Singh,K.Review on titanium and titanium-based alloys as biomaterials for orthopaedic applications[J].Materials Science&Engineering C-Materials for Biological Applications.2019,102:844-862.
- [13].Hasegawa,M.,Saruta,J.,Hirota,M.,et al.A newly created meso-,micro-,and nano-scale rough titanium surface promotes bone-implant integration[J].International Journal of Molecular sciences.2020,21(3).
- [14].肖忆楠,李月明等.医用钛及钛合金表面改性技术的研究进展[J].材料导报, 2019.
- [15].Chouirfa,H.B.H.,Migonney,V.,Falentin-daudré ,C.Review of titanium surface modification techniques and coatings for antibacterial applications[J]. Acta Biomaterialia. 2019.

- [16].陈宇海,罗军明等.脉冲爆炸-等离子体技术制备的TC4钛合金表面改性层的组织与耐磨性能[J].热加工工艺.2020.
- [17].Asri,Rim,H.W.,Samyano,M.,et al.Corrosion and surface modification on biocompatible metals:A review[J].Materials Science&Engineering C,Materials for Biological Applications.2017,1261-1274.
- [18].Kang,B.M.,Jeong,W.J.,Park,G.C.,et al.The characteristics of an antibacterial tiagn thin film coated by physical vapor deposition technique[J].Journal of Nanoscience & Nanotechnology. 2015, 15(8): 6020-6023.
- [19].Chouirfa,H.,Bouloussa,H.,Migonney,V.,et al.Review of titanium surface modification techniques and coatings for antibacterial applications[J].Acta Biomaterialia.2018.
- [20].Ming,G.,Lv,L.,Feng,D.,et al.Effects of thermal treatment on the adhesion strength and osteoinductive activity of single-layer graphene sheets on titanium substrates[J].Scientific Reports. 2018,8(1):8141.

国家药监局综合司公开征求《禁止委托生产医疗器械目录（征求意见稿）》**意见**

为进一步规范医疗器械委托生产行为，保障人民群众用械安全有效，根据《医疗器械监督管理条例》规定，国家药监局组织调整了禁止委托生产的高风险植入性医疗器械目录，形成《禁止委托生产医疗器械目录（征求意见稿）》（见附件）。现向社会公开征求意见，请将意见反馈至电子邮箱：fdamd@shandong.cn。

反馈意见截止时间为2021年12月15日。

附件：禁止委托生产医疗器械目录（征求意见稿）

国家药监局综合司

2021年11月19日

详情请查看<http://www.nbamdi.com/news/104-4456.html>

国家药监局关于印发境内第二类医疗器械注册审批操作规范的通知

各省、自治区、直辖市药品监督管理局，新疆生产建设兵团药品监督管理局：

为落实《医疗器械监督管理条例》（国务院令第739号）要求，根据《医疗器械注册与备案管理办法》（市场监管总局令第47号）和《体外诊断试剂注册与备案管理办法》（市场监管总局令第48号），国家局组织修订了《境内第二类医疗器械注册审批操作规范》，现予印发，自发布之日起施行。《食品药品监管总局关于印发境内第二类医疗器械注册审批操作规范的通知》（食药监械管〔2014〕209号）同时废止。

附件：《境内第二类医疗器械注册审批操作规范》

国家药监局

2021年11月2日

详情请查看<http://www.nbamdi.com/news/104-4455.html>

国家药监局关于印发境内第三类和进口医疗器械注册审批操作规范的通知

各省、自治区、直辖市药品监督管理局，新疆生产建设兵团药品监督管理局：

为落实《医疗器械监督管理条例》（国务院令第739号）要求，根据《医疗器械注册与备案管理办法》（市场监管总局令第47号）《体外诊断试剂注册与备案管理办法》（市场监管总局令第48号），国家局组织修订了《境内第三类和进口医疗器械注册审批操作规范》，现予印发，自发布之日起施行。《食品药品监管总局关于印发境内第三类和进口医疗器械注册审批操作规范的通知》（食药监械管〔2014〕208号）同时废止。

附件：《境内第三类和进口医疗器械注册审批操作规范》

国家药监局

2021年11月2日

详情请查看<http://www.nbamdi.com/news/104-4454.html>



《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则》

解读

近日，国家药监局发布了《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第一部分：决策原则（2021年修订版）》及《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第二部分：试验设计、实施质量保证》（通告2021年第75号）（以下简称《指导原则》）。现将《指导原则》制定的背景、重点问题说明如下：

一、制定背景

医疗器械动物试验是根据试验目的，选用符合试验要求的动物，在预先设计研究方案规定下，进行产品可行性和/或安全性和/或有效性研究，观察、记录动物的反应过程及结果，以确认医疗器械对生命活动的作用与影响。在设计开发的风险管理活动中，实施降低风险的控制措施后，需对风险控制措施有效性进行验证/确认，动物试验是确认风险控制措施有效性的手段之一，是评价医疗器械安全性和有效性的重要证据模块。

为贯彻落实《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》（厅字〔2017〕42号）的总体要求，国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心成立了动物试验研究专项工作组，经广泛征求意见、专家和企业研讨，编写完成了医疗器械动物试验研究注册审查系列指导原则，旨在减少不必要的动物试验数量，并指导申请人在最小负担下更高质量地开展医疗器械动物试验研究。

二、重点问题说明

（一）《指导原则》适用范围

《指导原则》不适用于在非活体动物、离体组织或器官上进行的研究，不适用于按照医疗器械管理的体外诊断试剂。

（二）动物试验研究总体原则

医疗器械动物试验研究需符合3R+DQ原则。3R原则（Replacement, Reduction and Refinement）是对动物的福利保护，科学方案设计（Design）是3R原则实现的软件和科学基础，有效运行质量管理体系（Quality）下实施是硬件和工程基础。3R+DQ原则是避免过度开展动物试验，获取科学、合理、客观、可信动物试验数据和证据的原则保障。

（三）关于是否必须开展动物试验研究

医疗器械种类繁多，并不是所有产品均需开展动物试验研究，申请人宜在设计开发阶段合理利用决策原则，优先选择非活体研究、计算机模拟等方法替代动物试验，充分利用已有的同类产品动物试验数据或通过与市售同类产品进行性能对比等证据减少动物试验数量。

（四）关于动物试验研究的目的

动物试验研究目的一般分为可行性研究、安全性和有效性研究，在一项动物试验中可同时对该产品的可行性、有效性、安全性进行评价。在无明显试验目的时，应避免开展动物试验研究。

（五）关于动物试验与生物学特性研究的关系

《指导原则》不替代GB/T 16886系列标准等医疗器械生物学评价相关的技术文件。有些生物学风险可在动物试验研究中进行评估，但评估内容需符合GB/T 16886系列标准等生物学评价相关技术文件要求。

（六）关于《指导原则》中的附页

《指导原则》附页中列出了“可能需要开展动物试验的产品举例”，不是必须开展动物试验研究的产品列表，申请人宜遵循“决策开展动物试验的流程图”，对是否开展动物试验研究科学决策。

（七）关于动物试验方案设计

申请人宜以目的为导向科学设计方案，进而遵循方案严控质量实施试验，如实记录试验结果并由专业人士对结果进行系统评价。

1. 受试器械

受试器械应是在有效运行质量管理体系下生产的样品，一般为设计定型的终产品，由于动物解剖结构等因素影响可采用替代样品。

动物试验研究过程中可对产品进行设计更改，需分析变化情况对动物试验过程、试验结果及结论的影响，必要时重新开展动物试验研究。

2. 实验用动物

实验用动物对医疗器械可行性、安全性和有效性评价至关重要，建议优先选择实验动物。实验用动物选择时重点考虑以下因素（包括但不限于）：

- （1）满足试验目的需求；
- （2）结构（如解剖结构、尺寸）、功能、代谢及疾病特点、生物应答等方面与人体相似；
- （3）对于评价指标敏感；
- （4）动物基本要素如性别、规格等不对动物试验结果和结论造成影响。

3. 动物数量

动物数量宜充分保证试验结果具有可靠性，且符合3R原则，可不采用统计学方法来估算数量。若在相同试验条件下，动物个体之间呈现出的评价结果具有较大的变异性，需分析变异性原因，如操作方法、产品质量等，适当时宜增加动物数量来获得更加科学和客观的结论。

4. 观察时间

申请人宜结合产品试验目的、工作原理、预期与人体接触方式和时间、达到生物应答稳态所需时间等因素设置足够的、不同的观察时间点，一般可包括术前、术中、术后即刻、术后短期、术后中/长期等。

5. 评价指标

研究方案中需明确评价指标的具体评价方法、具体评价指标的观察时间点和频次。评价指标宜有科学、客观的评价标准。

（八）关于动物试验实施和质量保证

动物试验需在有效运行的质量管理体系下实施，必要时监管部门对体系进行检查。

应确保动物试验实施全过程中的动物福利保护，研究方案实施前需经动物伦理委员会批准。

应严格按照研究方案和相应的操作规范文件，记录试验产生的所有数据，并保证数据记录及时、直接、准确、清晰和不易消除。申请人作为第一责任人，应保证试验数据完整、真实、可靠、可追溯，结果可信。

应按照已建立的质量管理体系要求，配备足够的质量保证人员负责质量保证工作，并确保质量保证工作的独立性。质量保证人员需对动物试验项目进行审核并出具质量保证声明，确认是否准确完整地描述了研究的方法、程序、结果，真实全面地反映研究的原始数据，应当确认试验符合《指导原则》的要求。

国家药监局通报查处可用于医疗美容 医疗器械违法典型案例

按照国家卫生健康委、中央网信办、公安部、海关总署、市场监管总局、国家邮政局、国家药监局、国家中医药局等八部门联合印发的《打击非法医疗美容服务专项整治工作方案》以及《国家药监局综合司关于进一步加强可用于医疗美容的医疗器械监管的通知》要求，药品监管部门依职责加强对医疗器械生产经营企业和医疗机构的监督检查，依法查处不符合法定要求的医疗器械。国家药监局积极组织各地药品监管部门开展打击非法医疗美容服务专项整治工作。各地加大监管执法力度，严厉打击可用于医疗美容医疗器械违法违规行为，查处了一批违法违规案件，有效维护患者的合法权益。

典型案例如下：

一、南京市秦淮区市场监督管理局查处南京英若丝医疗美容诊所有限公司使用未依法注册的第三类医疗器械案

2021年1月18日，南京市秦淮区市场监督管理局执法人员在对南京英若丝医疗美容诊所有限公司现场检查时，发现当事人经营场所内存放无中文标识的相关产品。经调查，当事人购进使用的产品应当按照第三类医疗器械管理。依据《医疗器械监督管理条例》（2017年修订）第六十六条规定，对当事人作出行政处罚：1.责令立即停止违法行为；2.没收涉案产品；3.罚款98880元。

二、广州市白云区市场监督管理局查处广州朵恩美容仪器有限公司经营未取得医疗器械注册证的第二类、第三类医疗器械案

2021年4月15日，广州市白云区市场监督管理局执法人员在对广州朵恩美容仪器有限公司现场检查时，发现当事人在经营场所内摆放未标示有产品名称、医疗器械产品注册证、生产企业等信息的相关

产品3台。经调查，根据涉案产品的结构组成、预期用途、工作原理等，涉案产品中2台应当按照第二类医疗器械管理，1台应当按照第三类医疗器械管理。当事人在2021年1月18日至2021年4月15日期间存在经营未取得医疗器械注册证的第二类、第三类医疗器械的行为，其涉案产品总货值共计22100元，违法所得共计11900元。依据《医疗器械监督管理条例》（2017年修订）第六十三条等规定对当事人作出行政处罚：1.没收当事人的违法所得11900元；2.没收当事人违法经营的医疗器械产品；3.对当事人经营未取得医疗器械注册证的第二类、第三类医疗器械的行为处以罚款298350元；4.责令当事人改正擅自变更经营场所和库房地址的行为，并对该行为处以罚款16000元；5.责令当事人改正从不具有资质的个人购进医疗器械的行为，并对该行为处以罚款16000元。

三、广州市白云区市场监督管理局查处广州市瑞美医疗美容门诊部有限公司使用未取得医疗器械注册证的第三类医疗器械案

2021年3月10日，广州市白云区市场监督管理局执法人员在对广州市瑞美医疗美容门诊部有限公司现场检查时，发现当事人在经营场所内存放无中文标识的相关产品。经调查，根据涉案产品的结构组成、预期用途、工作原理等，涉案产品应当按照第三类医疗器械管理。当事人存在使用未依法注册第三类医疗器械的行为，其涉案产品货值共计11900元。依据《医疗器械监督管理条例》（2017年修订）第六十六条第一款第（三）项、第六十八条第（二）项的规定对当事人作出行政处罚：1.责令当事人改正未建立并执行医疗器械进货查验记录制度的行为并给予警告；2.责令当事人改正使用未依法注册医疗器械的行为；3.没收当事人违法使用的

医疗器械；4.罚款89250元。

四、眉山市市场监督管理局查处眉山市悦美医疗美容有限公司使用未经依法注册的医疗器械案

2021年3月16日，眉山市市场监督管理局执法人员在眉山悦美医疗美容有限公司现场检查时，发现当事人在经营场所内使用未标识产品信息的相关产品。经调查，涉案产品均为未依法注册的医疗器械，当事人将其中两台设备作用于人体的行为，构成使用未依法注册医疗器械的违法行为，其涉案产品货值共计11900元。依据《医疗器械监督管理条例》（2017年修订）第六十六条第一款规定对当事人作出行政处罚：1.没收违法使用的医疗器械；2.罚款95700元。

五、攀枝花市市场监督管理局查处攀枝花正好医疗美容诊所有限公司使用未依法注册的进口医疗器械案

2020年1月15日，攀枝花市市场监督管理局执法人员在攀枝花正好医疗美容诊所有限公司进行现场检查时，在当事人经营场所内发现无中文标识的产品。经调查，认定涉案产品均为未经注册的医疗器械。攀枝花正好医疗美容诊所有限公司存在使用未依法注册的进口医疗器械行为，其涉案产品货值共计46780元。依据《医疗器械监督管理条例》（2017年修订）第六十六条第一款第（三）项、第六十八条第一款第（二）项等法规规定，对当事人作出行政处罚：1.警告；2.没收违法使用的医疗器械；3.没收违法所得40448元；4.罚款191345元。

六、上海市奉贤区市场监督管理局查处上海瑞莱医疗美容诊所有限公司使用未经注册医疗器械案

2020年10月12日，上海市奉贤区市场监督管理局执法人员对上海瑞莱医疗美容诊所有限公司进行现场检查时，当事人现场未能提供相关产品的资质材料。经调查，涉案产品尚未取得医疗器械注册证。上海瑞莱医疗美容诊所有限公司存在使用未经注册医疗器械的行为，其涉案产品货值共计76600元。依据《医疗器械监督管理条例》（2017年

修订）第六十六条第（三）项规定，对当事人作出行政处罚：1.没收违法使用的医疗器械；2.罚款498000元。

预警信息11条

1、加纳计划对矿产品征收3%的出口税

据加纳电子媒体《加纳网》11月10日报道，加纳财政部长表示正在研究对矿产品征收3%的出口税，并将在2022年度的财政预算报告中正式公布。

新冠疫情的影响让加纳的黄金产量在2020年下降了14%，为此政府在2020年5月对黄金征收3%的出口税，但小规模企业生产的黄金被大量走私到国外让政府每年损失大量的财政收入，政府正在研究有关对策，以阻止相关情况的进一步发生。

信息来源：商务部网站

2、首个用于治疗新冠肺炎的口服药片有望上市

《瑞典日报》10月29日报道，欧洲药品管理局(EMA)正在审查名为Lagevrio的药物，这种药物可以将新冠病毒带来的严重疾病和死亡的风险减半。这是治疗covid-19的重要突破。

哥德堡大学传染病学教授Magnus Gisslén说，如果该药物获得批准，我们将拥有首个可用于初级治疗的片剂药物。疫情期间，covid-19的死亡率有所下降，这主要是由于疫苗的保护以及更好的治疗，但治疗中的最大限制是必须在医院接受静脉注射。

经过对Lagevrio的初步研究和尚未发表的结果表明，该药物可将住院和死亡的风险降低一半，且没有看到严重的副作用。如果一切都按照EMA正常的审查程序进行，Lagevrio最早在明年年初可以上市。负责瑞典部分研究的Magnus Gisslén说，我相信老年人和免疫系统较弱或有其他危险因素的人会接受这种药物。

信息来源：商务部网站

3、欧亚经济联盟下调多项商品进口关税税率

据欧亚经济委员会官网10月29日发布消息，当天举行的欧亚经济委员会理事会会议通过调整多项商品进口关税税率的决定。

根据《欧亚经济联盟对外经济活动统一商品名录》，决定对用于生产耐高温个人防护用品的间位芳纶产品中部分品种合成纤维进口适用零关税，为期2年。零税率只适用于由欧亚经济联盟国家政府授权部门确认进口用途的此类商品。现行税率为5%。

决定将压榨果汁用的柑橘类水果进口关税税率从11%降至5.5%，为期3年。同时对欧亚经济联盟部分法律文件作相应修订。

决定对用于制作高档和中高档衬衣的部分品种棉质面料进口适用零关税，为期2年。现行税率为10%。

决定对部分品种微波炉变压器进口适用零关税，为期2年。现行税率为8%。

决定对部分品种磷酸酯及其化合物进口适用零关税，为期2年。现行税率为5%。

决定对用于生产植物化学保护制剂的部分品种有机化合物进口适用零关税，为期2年。现行税率为3%-5%。

上述决定均自2022年1月2日起正式生效。

信息来源：商务部网站

4、欧亚经济联盟使用电子关封跟踪过境运输货物

哈通社努尔苏丹11月9日电，据哈萨克斯坦财政部国家收入委员会发布消息，哈萨克斯坦计划于2021年内签署《欧亚经济联盟关于使用电子关封跟踪过境运输货物的协定》。该文件的起草工作始于2017年，由欧亚经济联盟成员国专家和欧亚经济委员会共同制定。

消息称，使用电子关封，可对过境两个或两个以上欧亚经济联盟成员国的货物运输进行跟踪。《协定》明确规定欧亚经济联盟各成员国的授权运营商，负责组织实施电子关封使用的相关工作。考虑到过境运输的特点，《协定》针对不同类别商品

规定了相应的过渡期，有助于提高使用电子关封对货物运输进行跟踪的效率。《协定》的签署将确保货物在欧亚经济联盟境内安全运输，简化欧亚经济联盟相关机构对于过境货物运输的监管要求。对于已使用电子关封的货物，无需在欧亚经济联盟各成员国境内分别进行检查，在同一条运输路线上无需进行多次检查。此举将大幅减少企业支出，有助于消除冗余的行政壁垒，提高国际运输透明度，打击“虚假过境”、“虚假进口”，增加联盟成员国财政收入。

信息来源：商务部网站

5、中埃签署政府间经济技术合作协定

廖力强在签约仪式上表示，这项协定的签署是中埃发展合作领域新的里程碑，也是中埃在全面战略合作伙伴关系框架下高水平务实合作的重要体现。中埃两国在中非合作和共建“一带一路”框架下积极推动医疗卫生、教育、交通、信息通信和航天等领域的发展合作，共同实施了包括斋月十日城轻轨、埃及卫星总装集成测试中心等多个重要合作项目，取得丰硕成果。中方愿与埃方共同为加快落实联合国2030可持续发展议程、实现全球可持续发展注入强劲动力。

马沙特表示，中国是埃及最重要的发展合作伙伴之一。埃方感谢中方长期以来对埃及经济社会发展提供的支持和帮助，特别是新冠疫情期间对埃方的无私帮助，这充分体现了两国间的深厚友谊与真挚感情。埃方高度赞赏中方以人民为中心的发展理念。埃及与中国同为人口大国，深刻认识到发展才是解决一切问题的关键。埃方希望更多地向中方学习发展经验，引进先进技术，以推动埃及社会发展，增进人民福祉。

信息来源：新华网

6、伊朗提交法案以废除高补贴汇率

伊朗 PRESS TV 11月10日报道，伊朗行政政府日前已向议会提出一项法案，以取消用于资助向该

国进口主食和药品的高补贴汇率。

伊朗总统莱希于近期向伊朗议会通报了政府法案的概要，该法案旨在利用拆除补贴制度释放的资源来支持伊朗的贫困家庭。该法案规定，政府将向伊朗家庭提供高达近10亿美元的现金补助和其他形式的支持，以补偿他们因终止外币补贴而导致的不必要的消费品价格上涨。

信息来源：商务部网站

7、越南将加强对外资企业的监管

越南《投资报》11月10日报道，越南计划投资部就关于对外资活动进行监管和评价工作指南（草案）公开征求意见。

草案拟定的主要监管和检查的内容包括：核对投资进度；项目实施进度（包括项目目标以及施行、项目技术转让承诺）；履行对国家的财政义务（各项税、费、土地租金、水面租金等）。

遵守有关劳动、外汇管理、环境、土地、建设、消防和其他行业法律规定的情况。以及外资项目实施情况和财务状况（包括与境外母公司或有关联公司的交易、债务等）。

根据检查的目的和要求，以及外资项目的性质和特点，检查内容可包括上述全部或只检查部分。

信息来源：商务部网站

8、《区域全面经济伙伴关系协定》（RCEP）将于2022年1月1日生效

11月2日，《区域全面经济伙伴关系协定》（RCEP）保管机构东盟秘书处发布通知，宣布文莱、柬埔寨、老挝、新加坡、泰国、越南等6个东盟成员国和中国、日本、新西兰、澳大利亚等4个非东盟成员国已向东盟秘书长正式提交核准书，达到协定生效门槛。根据协定规定，RCEP将于2022年1月1日对上述十国开始生效。

信息来源：商务部网站

9、印度对原产于中国的维生素C不实施反倾销

措施

11月2日，印商工部发布公告称，印财政部税务局未接受商工部2021年9月3日对原产于中国的维生素C作出的反倾销终裁建议，决定不对中国涉案产品征收反倾销税。

信息来源：商务部贸易救济调查局

10、美国撤销含酒精洗手液临时政策

2021年10月12日，美国食品药品监督管理局（FDA）宣布将撤销生产含酒精洗手液的临时政策。

为保障传统供应商提供的酒精洗手液供应稳定，FDA于2020年3月发布临时政策，允许在公共卫生紧急情况下非药品制造商生产某些含酒精的洗手液以及用于洗手液的酒精。新法规将于2021年12月31日起生效，根据临时政策生产洗手液的生产商必须在2021年12月31日停止生产新的洗手液，并在2022年3月31日之前停止销售根据临时政策生产的洗手液产品。

信息来源：tbtguide

11、我国海外仓数量已超2000个—外贸新业态实现新增长

今年是“十四五”开局之年，面对复杂严峻的国内外形势，我国外贸实现较快增长，成绩来之不易。1—10月，我国进出口总额4.89万亿美元，同比增长31.9%，规模已超去年全年，再创历史新高。

近年来，我国坚定不移推进高水平对外开放，提升贸易便利化水平，连续四届成功举办进博会，主动扩大进口取得积极成效。今年1—10月，中国进口达到2.19万亿美元，增长31.4%，规模创历史新高。中国已连续12年成为全球第二大进口市场。2020年中国进口占世界进口比重高达11.5%，今年上半年进口额占国际市场份额进一步提升至12%。

创新是引领外贸发展的第一动力。深化外贸领域科技创新、制度创新、业态和模式创新，是增强外贸综合竞争力的必由之路。商务部外贸司司长李

兴乾介绍，近年来，外贸新业态蓬勃发展，为国内外消费者提供了便利服务和多元化选择，成为国际贸易合作的新赛道。“十三五”时期，我国跨境电商综试区增至105个，区内企业建设海外仓超1800个，跨境电商零售进口试点范围扩大至86个城市以及海南全岛，跨境电商进出口规模增长9倍，市场采购贸易出口规模增长3倍。今年以来，新业态正在实现新的增长，海外仓数量已超2000个，今年1—10月，跨境电商进出口增长19.5%。

此外，经各成员方共同努力，区域全面经济伙伴关系协定（RCEP）已达到生效门槛，将于2022年1月1日正式生效实施。RCEP总人口、经济体量、贸易总额均占全球总量的1/3，协定涵盖关税减免、贸易便利化、服务投资开放、商务人员往来、电子商务、知识产权保护等广泛领域，是迄今为止全球规模最大的自由贸易协定，RCEP如期生效将是东亚经济一体化新的重大进展，将有力拉动地区贸易投资增长，对促进地区经济复苏产生积极影响。

