

移植用同种异体组织库流程及质量管理☆

王沛涛, 邵翠华, 李 强

The process and quality management of allograft tissue bank

Wang Pei-tao, Shao Cui-hua, Li Qiang

Abstract

BACKGROUND: With the development of tissue transplantation and preservation technology, allograft tissue bank has been widely developed and its technical level has improved constantly. Meanwhile, the synergism of involved standards and governing principles are becoming increasingly prominent, and the quality control attracts more and more attention.

OBJECTIVE: To explore the establishment and application of tissue bank based on the experiences of scientific research, clinical medicine, and management about allograft tissue bank over the past 25 years.

METHODS: The literature related to establishment and management, quality standard and control of allograft tissue bank from Medline database (1966/2010), Excerpta Medica database (1974/2010), Chinese Scientific and Technical Literature database 1999/1999, and Chinese Biomedical Literature database (1978/2009) was retrieved by the second and the third author.

RESULTS AND CONCLUSION: Allograft tissue bank plays an important role in clinical treatment and provides an effective and convenient approach for doctors. The establishment and application of allograft tissue bank constitute a comprehensive and particular medical field, which possesses its own management mode and quality control system. A complete process management involved in a tissue bank should include the setting and management mode, operational process of technology, and quality control system. Tissue bank should regulate operation, and included into areas of scientific management of medical institution, in order to make allograft tissue bank assist Chinese medical course more efficiently.

Affiliated Hospital of
Medical College of
Qingdao University,
Qingdao 266003,
Shandong Province,
China

Wang Pei-tao☆,
Doctor, Chief
physician, Affiliated
Hospital of Medical
College of Qingdao
University, Qingdao
266003, Shandong
Province, China
peitaowang@
yeah.net

Received: 2010-12-14
Accepted: 2011-01-14

Wang PT, Shao CH, Li Q. The process and quality management of allograft tissue bank. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(18):3381-3386. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 随着组织移植学和保存技术的发展, 移植用组织库更广泛的发展, 技术水平不断提高。同时, 组织库标准和指导原则协同化日益突出, 质量管理问题越来越受到重视。

目的: 结合 20 多年同种异体组织库的科研、医学临床和管理实践, 对组织库的建立及应用进行阐述。

方法: 由第二、三作者检索美国医学索引 Medline 1966/2010、荷兰生物医学文摘 1974/2010、中国科技文献数据库 1999/1999 和中国生物医学文献数据库 1978/2009 等移植用组织库建立与管理、质量标准与控制等方面文献。

结果与结论: 移植用同种异体组织库在临床治疗中的发挥重要作用, 为临床医生提供了一种有效、方便的治疗选择。组织库的建立与应用管理是一个综合性的, 并且具有一定特殊性的医学领域, 具有它自己独特的管理模式和质量控制体系。一个完整的组织库应具备的流程管理主要包括设置及管理模式、技术操作流程、质量控制体系等。应对组织库的所有操作环节进行规范, 并将其纳入到医疗机构科学化管理范畴中来, 使同种异体组织库更好地服务于中国医学事业。

关键词: 组织库; 同种异体; 管理; 质量控制; 流程

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.18.037

王沛涛, 邵翠华, 李强. 移植用同种异体组织库流程及质量管理[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(18):3381-3386. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

组织库是一个特殊的医学学科, 按功能分为两类: 研究用组织库和移植用组织库。本文涉及的是后一种类型, 即移植用同种异体组织库(下简称“组织库”)。组织库建立的技术支持是低温保存技术的发展。1951年, Klen 建立冷冻-干燥系统, 首先提出组织库概念。随着组织器官移植学和生物保存技术, 特别是低温保存技术的发展, 组织库得到了更广泛的发展, 技术水平不断提高。同时, 组织库的标准和指导原则协同化日益突出, 质量管理问题越来越受到重视^[1]。本院低温医学科组织库从建立到发

展, 在 20 多年实践中, 积累了丰富的有关组织库工作经验, 包括组织库低温保存技术研究、组织库流程管理与质量控制、组织库数据库管理等, 并已经获得山东省综合性组织库的设置资质。本文就组织库技术流程管理和质量控制等从以下几个方面进行论述。

1 资料和方法

1.1 资料来源 由第二、三作者检索美国医学索引 Medline 1966/2010、荷兰生物医学文摘 1974/2010、科学引文索引 1974/2010、Elsevier 生物医学数据库 1994/2010、中国科技文献数据库 1999/1999、中国期刊全文数据库 1979/2009、

青岛大学医学附
属医院, 山东省青
岛市 266003

王沛涛☆, 男,
1965 年生, 山东
省章丘市人, 汉
族, 2005 年中国
科学技术大学毕业,
博士, 主任医师,
主要从事低温
生物医学研究。
peitaowang@
yeah.net

中图分类号:R617
文献标识码:B
文章编号:1673-8225
(2011)18-03381-06

收稿日期: 2010-12-14
修回日期: 2011-01-14
(20100809016/GW·L)

中国生物医学文献数据库 1978/2009 等。英文检索词为“Graft, Comprehensive tissue bank”, 中文检索词为“移植, 组织库”。经检索上述数据库、二次文献检索及 INTERNET 信息资源, 查到国内外密切相关文献 23 篇, 国内相关文献 15 篇。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①近几年国内外文章, 所述内容涵盖移植用组织库的建立与管理、流程管理、质量控制体系、移植应用和相关法规与伦理等。②本文作者近年来发表的相关组织保存与研究文章。③本领域国内权威杂志代表性文章。

排除标准: 单一组织保存研究文章, 以及重复性文章。

1.3 数据提取 共检索到文献 38 篇, 其中中文文献 15 篇, 英文文献 23 篇, 排除与研究目的相关性差及内容陈旧、重复的文献 22 篇, 纳入 16 篇符合标准的文献进行综述。另有 2 篇文章为作者所在科室发表的相关研究论文。

1.4 质量评价 符合纳入标准的 18 篇文献中, 文献[1-16]探讨了移植用同种异体组织库的国内外建立与发展概况、组织库流程建立与管理、组织库质量控制与标准等。文献[17-18]是参考的国家和行业有关管理条例和规章。

2 结果

2.1 组织库设置管理

组织库的设置: 组织库的首要任务就是确保组织移植材料的安全性, 防止出现疾病的传播和对人体的损害。对于组织库的建立不同国家、地区和组织机构都曾有相关推荐标准等, 见图 1^[2]。



本医院低温医学学科的综合性组织库是在按照山东省关于“人类组织库设置”条例的指导性文件[鲁卫医发, 4 号, 2003]建立起来的, 同时严格执行医院的各项制度与条例开展工作。

组织库相关法规与伦理: 根据国务院《人体器官移植条例》(中华人民共和国国务院令, 第 491 号), 器官移植必须在相应医疗机构内的伦理学委员会的监督下进

行, 保证不违反相关法规和伦理原则, 保护各方的合法权利不受侵害。虽然同种异体组织不同于器官, 但同样遵照该条例进行供体筛查、组织获取及应用等。

组织库数据库管理: 组织库资料和信息管理是组织库科学管理不可缺少的, 主要包括两个数据库: 组织保存数据库和移植数据库。建立和管理好这两个数据库, 迅速有效地对组织库相关资料、信息进行统计和总结, 可以科学、合理和有效地使用组织库资源, 实现在不同医疗机构之间、不同组织库之间以及组织库与临床学科之间的信息共享。

2.2 组织库的操作流程

供体的筛选标准:

一般要求: 供体是否适合, 取决于供体的年龄、病史、体格检查、尸检和实验室检查结果。另外, 有以下情况也不应作为供体: 使用过脑垂体衍生的人类生长激素、类固醇药物、痴呆、病毒性或病因不明的退行性神经系统疾病、自体免疫性疾病; 摄取或接触过有毒物质、恶性肿瘤患者。美国组织库协会始终强调 AIDS 和肝炎的筛选、无菌技术、供体选择标准以及各种记录保存制度, 这对于跟踪供体是非常有必要的^[4]。

另外, 对于不组织, 也有不同的要求, 如骨、角膜或皮肤等, 不能有局部的疾病而影响组织质量。如对于骨组织供体应当排除下列疾病: 类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发结节性关节炎、重症肌无力、结节病、代谢性骨病等^[5]。

组织获取及运输: 尸体供体取材要求在一定的时限内完成, 时间越短越好, 以保持组织良好的生物活性。如角膜材料, 湿房时间夏季小于 6 h, 冬季不超过 12 h 可以保证角膜内皮细胞基本不受损害取材完成后, 将组织放入专用的保温箱内, 低温 0~4 ℃运送至组织库实验室。

移植材料的制备: 供体组织运到组织库无菌操作间或手术室, 要求对不同供体来源的不同组织分别处理, 避免交叉感染或污染, 按照各不同类型组织的处理技术规范进行移植物的制备(如山东省卫生厅在 2003 年发布关于皮肤和角膜组织库的操作规范)。组织移植物的制备是根据临床使用需要来确定的, 包括多余结缔组织的剔除或剪除、残留血迹或骨髓的冲洗、组织块切割等。

冷冻与保存: 组织库最为常用的保存方法是深低温保存和冷冻干燥保存。深低温保存多用于保存角膜、血管和心瓣膜、皮肤和其他组织(卵巢、甲状腺、胰岛等), 这些组织需要保存细胞的活性, 移植后发挥部分或全部功能。根据组织类型、尺寸大小及组织细胞特性选择不同的程序降温方法, 分步骤降温冷冻组织, 最后将组织贮存在液氮中(-195.8 ℃)。骨是一种特殊的组织, 移植后功能的发挥主要依赖于其机械性能和骨再生诱导作用, 冷冻-干燥保存完全能够满足这一要求。

包装、标记与登记入库: 依据组织来源、部位、制备方法、灭菌方法、保存日期、保存编号等, 对保存组织进行标记和登记, 建立组织库的入库登记系统, 以便于保存组织管理和移植选择; 同时要求, 对组织从获取到入库贮存的各环节的操作者和负责人也做相应登记和签名确认, 以保证组织库各环节的质量监控和随访。

移植与随访: 临床医生根据患者病情选择合适的组织样本。在条件允许的情况下, 组织库专门技术人员完成组织的复温、复水、移植前处理等操作。

移植后受体随访是组织库工作不可缺少的一部分, 对于防治移植感染性不良反应十分必要。如在美国, 每年有超过 150 万例同种异体组织移植, 为提高移植组织的安全性, FDA 的有关条例要求报告同种异体组织移植后的严重的感染性不良反应。报告的内容包括: 人口特征、组织类型、临床结果和干涉、感染微生物、移植后出现感染时间等^[6]。

2.3 组织库相关技术 以下几种方法成为组织库常用的保存技术来满足不同组织的保存需要:

深低温(-196℃)保存: 也称为超低温保存。根据低温生物学的基本原理, 对于一种细胞或组织来说, 最佳的降温速率必须要“慢”得足以防止胞内冰形成, 同时要“快”得足以使“溶液效应”最小化, 这样才能达到最高的细胞存活率。Devireddy 等^[7-8]通过模拟方程计算, 可以获得特定细胞或组织的最佳降温速率。

另一方面, 为防止或减少降温冷冻过程中冰晶形成, 人们发现并广泛使用低温保护剂。最早发现是甘油对于精子的低温保护作用, 之后研究人员发现其他多种低温保护剂: 二甲基亚砷、乙二醇和丙二醇等。作者在对角膜、血管和心瓣膜等的深低温保存系列研究中, 借鉴国内外的成功研究基础, 通过系统的基础和实验研究, 对深低温保存方案进行改进和优化, 建立的自己深低温保存技术方案, 临床应用 20 多年来, 取得非常满意的临床移植效果^[9]。

玻璃化: 其原理是当超快速降温(>106℃/s)或使用高浓度低温保护剂时, 细胞质将形成玻璃态而不是胞内冰晶, 不形成对细胞的损伤。然而, 实现超快速降温在技术上仍有一定难度, 同时, 玻璃化所需的高浓度低温保护剂(4~8 mol/L)对细胞毒性大。因此, 玻璃化保存效果尚在不断探索和研究中。

冷冻干燥: 是通过“低温+升华”去除水分的方法, 国内外多用于骨组织的保存和处理。冷冻干燥过程中, 骨在冷冻干燥机内完成脱水, 所有的水分子将在固体状态下完全去除, 同时保持组织的原有结构, 但细胞结构和活性受到破坏。脱水后皮质骨及松质骨都要随机抽样进行剩余水量的测量, 剩余水量应少于原质量的 5%, 产品在室温下可贮藏 5 年。冷冻干燥对骨组织的部分生物学活性、力学性能等, 保持良好, 保证移植后发挥良

好的修复作用。

体外培养: 可以用于角膜、血管的中、短期保存。保存原理简单, 将组织置于专用培养液内, 二氧化碳培养箱内培养, 保持组织或细胞的代谢和活性。

复温及复温后处理技术: 复温技术对于复温后角膜内皮细胞的活性有直接影响。1988 年刘金刚等^[10]报道, 同样条件下深低温保存和复温的兔角膜, 由于复温后的处理不同, 角膜内皮活率差别高达 70.1%。20 多年来, 作者所在组织库采用本实验结果处理深低温保存复温角膜, 取得非常满意的内皮细胞存活率, 近 500 余例深低温保存角膜临床移植后效果满意。

冷冻干燥保存骨移植前将冷冻干燥的骨组织放入生理盐水中浸泡、复水, 通过复水处理, 可以使冷冻干燥骨的力学和生物学性能得到改善或恢复, 有利于移植后骨的爬行替代过程。

灭菌和消毒技术: 对于角膜、血管、皮肤等组织污染的预防和消除, 主要是要求保证各环节步骤的无菌操作, 包装保存前做好病原微生物检测; 其他二次灭菌或消毒方法会直接影响细胞的存活率, 影响保存和移植效果。

对于冷冻干燥骨的消毒, 多采用 γ 射线照射。几十年来, 25 kGy 的 γ 照射已经成为医疗产品的终末灭菌手段, 包括骨库。但各组织库所用 γ 射线量有所差别, 在 15~30 kGy 之间。需要注意的是, 大剂量的电离辐射对于骨的骨诱导潜力和机械特性产生破坏作用。另一种消毒方法是环氧乙烷灭菌, 有效浓度为 450~1 500 mg/L 之间, 2~5 h 作用下可完全杀灭各种细菌、芽胞、病毒, 但考虑残留对组织移植后的不良影响, 滑膜及软组织对该气体的刺激会产生强烈的反应, 现已经基本不用此方法^[11-12]。

2.4 组织库质量控制 根据作者组织库的工作经验, 总体上以 ISO9000 作为基础, 建立一个完善的组织贮存库质量管理体系是非常切实可行的。结合组织库流程管理和 ISO9000 体系结构, 从以下 3 个方面进行解读^[9]。

准备质量:

管理责任: 管理责任是质量管理体系的第一元素, 包括组织库性质及形式、质量策略基本原则、移植应用质量策略、质量策略执行方法、安全和质量策略执行责任约定、违规评价分析等文件, 全体人员都遵照执行^[13]。在同种异体组织贮存中, 要掌握对组织供体来源相关道德伦理以及专业技术操作的严格要求, 也是属于对于组织库质量策略范畴。

组织库管理要有符合实际的岗位设置和岗位责任制, 实现不同的岗位分工和责任分工。

合同审核: 本质量元素描述相关合同的建立。在组织库质量管理体系中, 包括组织库和各分支机构之间质量和安全保障合同、组织库与医院以及其他需要同种异体移植植物移植临床科室之间有关协定等。从组织库流程

环节来看, 组织库最重要的分支部门是有提供同种异体组织、实验室检测(包括血清学筛查、消毒控制)、辐射设备和运输包装等机构。本质量元素总体可以保证和控制这些合同和协定的准确履行, 从而保证各质量标准的执行^[14]。

设计控制: 本质量元素的核心问题是对于在细胞组织保存和移植方法新发展过程中, 组织库所采用的发展模式和方法学程序。通过设计控制元素的实施, 可以为组织库未来的发展提供组织和方法学保证, 并保证对于组织库新方法和产品的建立、及其演变过程有一个系统化的、经过审查检测的和文件性记载^[15]。

采购: 根据本元素要求: ①在组织贮存中, 提供同种异体组织的机构是一个焦点环节, 需要对这些机构进行资格审查, 遵循组织库基本伦理原则和质量要求。②获取或接收的细胞和组织样本也是本元素涉及的入库物品, 都要按照组织库建立的接收、控制检查程序和标准进行, 只有达到了所有标准要求的细胞和组织, 才允许进入下一步的保存处理程序, 并对接收检查的结果和完成情况记载入检查议定书中。③必须对所有购买的组织库需要的其他产品, 如化学试剂、消耗性材料等, 按合同和程序要求进行验收检查。一方面, 可以及时提高对质量缺陷做出快速反应; 另一方面, 是建立对次级承包商长期性的认可依据。

培训: 组织库必须有针对每一岗位的继续教育和培训计划, 保证技术力量贮备^[5, 15]。另一方面, 为保证组织库技术与管理的可持续性发展, 及时掌握新理论、新技术、新经验和新的政策动向, 每一个工作人员都有接受进一步教育和培训的义务, 并作为工作合同要求或岗前培训的必须内容, 让每一个员工有充分了解, 并遵照执行。

实施质量:

质量体系: 本元素调控组织库 QMS 的基础和使用范围, 约定质量保证的基本原则和程序。这里的焦点是质量计划模式、质量管理体系的解释及其文件的模式^[15-16]。质量管理体系程序说明可再分为以下几个部分: ①质量手册: 对组织库的质量管理体系结构的总体概述。②质量体系程序: 准确工作说明、复杂操作程序、连接界面和附件说明。③工作程序: 详细操作指南的规则。④标准作业程序。⑤检查程序: 包含与完成检验相关的各细节或者细化指南的规则。⑥记录和格式。

客户提供产品的控制: 主要是针对组织库为临床科室或其他机构提供细胞或组织的加工、处理或保存服务的质量控制问题。要求制定相应措施, 保证客户提供的产品质量不会在处理中受到破坏; 当然, 对于客户所提供的产品, 必须在接收时进行相关的检查验收, 并符合接受标准。如组织库为骨外科处理、保存股骨头, 以供骨外科需要之时进行再移植或同种异体移植。

产品识别和追踪: 本元素要求所有保存组织的识别必需清楚、可靠, 并且保证从同种移植到供体的各个环节情况可追踪、检查、识别, 并将情况记载在案^[13-14]。

为了确保对保存组织的识别与追踪, 必须对所有组织建立无缝隙式的文件记录, 包括从收集、处理、保存、贮存和移植应用的所有步骤和环节, 对组织进行序列连续编号, 涵盖供体来源、批次、鉴定情况和分类等信息。如此, 可以通过产品的批次号或者程序说明文件, 得到有关产品的信息资料。特别是在遇到投诉和相关责任问题的时候, 即可提供达到了质量和伦理需求标准的证据。本元素要求, 各部门的负责人监督这些标准的完成, 质量控制部门的负责人检查并明确具体的执行情况。

过程控制: 过程控制描述在组织的生产与贮存过程中质量控制措施的计划、执行和记录方法等。实际上包括了同种异体移植生产过程中的所有细节, 涵盖了组织库全部的方法学, 以及相关专门技术^[14]。

主要包括: ①过程控制文件: 过错可能性和影响分析、质量体系程序、工作操作指南、标准操作程序、加工能力监测分析程序、培训。②过程设计: 移植生产所有工序的条款。③检验计划: 保证移植质量要求的所有检验条款。④环境条件: 在考虑现行体制与特殊卫生学条件前提下, 在工作指南中规定完成所有工序的特殊环境和工作条件, 如: 洁净的房间条件、层流。⑤过程记录: 对组织库的工艺性能进行评价、分析。⑥责任: 组织库的全体工作人员了解全部的相关规章, 并遵照执行, 对结果需要手写记录, 签字确认!

检查和测试: 按照操作标准, 通过检查和测试, 来达到协议对产品质量的要求, 包括接收检查、中期测试和最终检查, 所有检查和测试应文字记录。见图 2 所示(以冷冻干燥骨为例)。

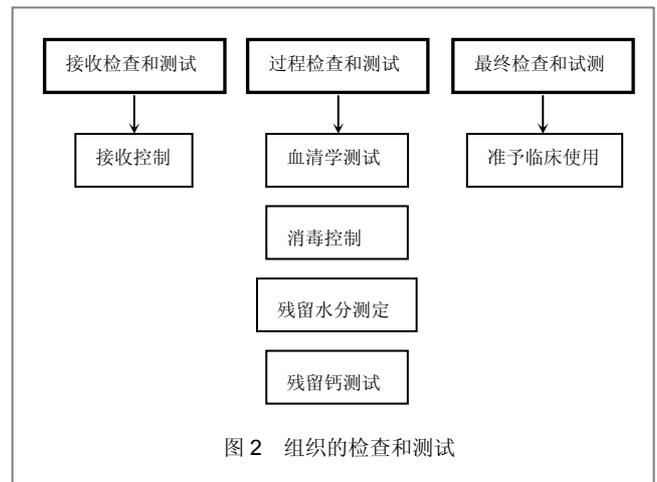


图 2 组织的检查和测试

检查、测定和测试设备的控制: 各种设备必须按照组织库工序中约定的质量要求进行定期监测、校准和保持。对于较为复杂的测量任务, 指派进行测试的工作人员要接受特殊指导或培训。对于测量和测试设备校准不

符合要求的, 须对其标记或封存; 误差过大而不能继续使用的仪器设备要做出鉴别和判定, 并不能继续使用。

检查和测试状态: 本元素要求在生产过程中, 需要对一个产品质量检查和测试结果的一致或非一致性做出适当标识, 能明显区别出来。下图表示同种异体移植生产的检疫系统: 质量保证元素方面标准要求和冷冻干燥组织贮存之间依从性关系, 见图 3。

检疫期 0	接收控制没有完成!
检疫期 1	等待血清学检测结果!
检疫期 2	血清学检测完成, 等待准备!
检疫期 3	准备完成, 等待消毒!
检疫期 4	消毒完成, 等待冷冻干燥!
检疫期 5	处理结束, 等待无菌控制!
贮存	无菌控制完成, 准备临床使用!

图 3 组织处理过程不同检查和测试状态

传递、贮存、包装、保存和配送: 如何在组织库运行的整个过程中, 保证组织处理、贮存、包装、保存和配送等不会对质量产生不利影响, 是本元素的核心要求。采取必要预防措施和控制机制, 保证移植加工处理所用各种材料和最终组织产品的质量不会遭受破坏。比如: 从获取组织到最终发送到临床应用, 必须要维持和控制用于深低温保存同种异体移植物的冷链。还有一个日益受到重视的例子是: 选择合适的包装, 如塑料、玻璃瓶等, 这些必须达到国家或国际相关标准要求, 如医用标准!

后续质量管理:

文件和资料控制: 组织库所有文件和资料在发布前必须对其内容进行检查, 并经授权批准。保证文件和资料的更改也必须进行检查和授权批准, 只有当前的版本循环使用。每个文件和记录的归档制度、存档和保留时间都要进行明确。在标准系列的框架内, 如果没有其他法定条例要求的话, 记录保留时间一般不少于 10 年。

不合格产品的控制: 通过前述的检查和测试, 对组织库产品的质量做出判定。对于存在问题的组织, 不能再继续后面的加工保存程序, 或予以废弃。同时, 在第一次发生问题时, 就要根据错误类型, 召开一个相关质量控制和管理部门负责人参加的专家咨询会。

改正和防范行动: 本元素是关于如何记录和分析不同过程管理时期的错误, 采取适当有效措施保证不再出现同样的错误。

一方面, 每个成员有向部门负责人报告发生、或预计可能发生的错误或事件的责任和义务, 并由以上提到的成员组对这些报告做出系统分析。另一方面, 对于确认已经发生的错误, 必须明确其发生原因、制定出纠正措施, 并得到有效监督, 避免在以后工作中再次发生。所有发生的错误手写记录在错误报告表上, 报告内容包括: 错误的简短描述、错误的类型、错误报告日期、纠

正行为描述、责任人定名、纠正行为效率检查, 以及与错误报告或纠正关联的所有文件^[14]。

质量记录控制: 质量记录是达到质量要求的证据, 也是质量管理体系有效性的证明。本元素描述质量记录的鉴定、收集、注册、可接近性、保管、维护与排除等。因此和文件与资料控制元素关联性紧密。

质量记录的标准要求是: 形式和内容正确、完整、可转让和清晰易读, 只有在这些标准达到要求之后, 质量记录才可以成为文件的一部分。管理代理人负责完成质量记录, 并保证随时调用。

内部质量审计: 组织库通过内部质量审计程序对质量管理体系的完成情况、效率和方便性进行监测; 同时, 还要监测所有质量体系程序、工作操作指南、标准操作程序和检查程序的遵照执行情况。对于内部审计的结果, 必须进行记录, 并在审计报告中进行评价, 如果审计出任何缺陷的话, 都要采取改正措施^[14]。

服务: 对于组织库的服务, 广义上可理解为与临床移植医生的专业协作。如即时记录临床需求的变化或接受来自临床的满意情况调查分析等, 都属于组织库的服务范畴。另外, 对专业领域中有关新进展和动向的信息资料, 可以通过发行通讯的方式传递给临床使用者, 以帮助他们了解的相关信息, 保证组织库的工作与最先进的科学研究进展保持一致, 更好的开展治疗性组织移植工作^[13]。

统计学技术: 根据要求, 所采用的统计学处理方法必须对该领域有足够敏感性。在此所指的统计学技术, 不仅仅是狭隘意义上的数学统计学技术, 同时还包括调查、市场分析和其他方法。

2.5 组织库感染控制管理体系 医院感染管理在临床医学工作中的作用越来越受到重视, 结合医院感染管理成熟体系, 参考中华人民共和国卫生部《消毒技术规范》(2002-12)、和《医院感染管理办法》(中华人民共和国卫生部令, 第 48 号, 2006 年)的相关部分内容, 制定适合组织库的特有感染管理体系是非常有必要的, 技术上主要包括组织供体、组织保存和组织移植的感染控制等几方面^[17-18]。

实验室消毒、隔离: 参照山东省卫生厅关于组织库设置文件要求, 组织库需设有办公室、实验室、手术室/无菌操作间、组织库等功能区域。各区域必须按照其功能性质制定出各个功能区域的预防感染的操作规程, 参照中华人民共和国卫生部《消毒技术规范》的有关规定和技术要求, 进行相应的隔离、消毒或灭菌等, 避免组织库的交叉感染和组织移植后的医源性感染。

物品及材料感染控制: 作为移植用同种异体组织库, 基本按照医疗卫生材料要求, 分别建立物品及材料的采购、分类和分区域存放、消毒或灭菌等技术, 并对交接和使用环节加强管理, 保证物品材料的包装密封、保质

期限、消毒灭菌物品的有效期情况等安全可靠, 不符合要求不能使用。

组织供体: 参照卫生部《人体器官移植条例》的相关要求规定, 除对供体全身性的健康的要求之外; 还需对供体进行必要的筛查, 如 HIV、梅毒、乙肝和丙肝等。另外, 对于不同组织的保存, 也有其特殊要求, 如皮肤、骨骼和眼组织等, 要求供体相应组织没有局部感染性疾病。

组织获取、运输: 一般情况下, 由于获取组织的场所不可能达到无菌室或手术室的无菌要求, 因此, 组织获取后的运输过程, 总体上要求迅速、低温(0℃)和密闭运输, 最大限度减少污染的程度和机会。

组织处理过程: 获取的组织运输到组织库后, 需进行二次处理。一方面为便于分装和保存, 利于临床移植的需要, 需进行一定的修剪、分割, 并符合临床移植需要的大小、尺寸等规格标准; 另一方面, 在无菌室环境下进行组织冲洗、灭菌或消毒处理。

组织保存: 从保存开始到移植, 期间主要控制的感染环节和因素是预防培养过程中的细菌污染, 环境和反复操作是造成污染的常见原因, 并且随培养时间的延长, 污染的概率增加。长期保存即在深低温长期保存(液氮-195.8℃)。在此温度下, 一切生命活动均停止, 包括各种病原微生物的繁殖, 因此, 一般不考虑在液氮中的污染问题。

组织分配、复温及移植: 组织的复温(深低温保存。如“角膜、血管”等)或复水(冷冻干燥保存。如“冷冻干燥骨”)要有一定的操作程序和方法, 按照无菌操作分别消毒外包装, 打开包装并将组织放置于提前准备好的处理溶液中, 即可实施临床移植。

感染或污染组织及物品的处理: 组织修剪的废弃物是特殊医疗废物, 需按《医疗废物处理办法》进行处理, 严禁随意丢弃和处理。对于组织获取、处理、保存等过程中, 经过检测确定的污染或感染组织及相关物品, 要查清污染或感染的程度、范围、性质和原因; 对于不明原因的感染或污染, 需要根据造成感染的性质或可能性逐环节进行系统排查、分析可能原因, 做好有关文档记录。污染或感染的组织, 一经确定, 即按照规定进行灭菌、消毒等处理, 不可继续处理或保存, 以免污染扩散或交叉。

3 小结

组织库建立和应用的关键问题在组织机构管理、流程和技术操作标准、质量控制与管理等取得一致认识。中国此领域工作起步相对较晚, 发展较为迅速, 许多组织库(骨库为主)直接引进欧美国家的相关技术开展工作, 因此, 在组织库相关流程和技术方面保持较高水平; 但另一方面, 由于不同人文环境和法律环境等方面国情差异, 中国组织库在组织管理形式、质量控制标准和相

关法律法规建设等方面没有统一要求, 组织库在建立标准、管理水平和临床应用方面难以规模化、系统化。从相对历史较长、水平较高的欧美组织库运作情况看, 可行的解决方法是对组织库的所有操作环节进行规范, 并把其纳入到医疗机构科学化管理范畴中来, 使同种异体组织库更好地服务于中国医学事业。

4 参考文献

- [1] Sumida S. Transfusion and transplantation of cryopreserved cells and tissues. *Cell Tissue Bank.* 2006;7(4):265-305.
- [2] Mericka P. Current trends in safety assurance for tissue grafts used in burn treatment. *Acta Chir Plast.* 2006;48(2):51-58.
- [3] Nicholas R. Ethical considerations in allograft tissue transplantation: a surgeon's perspective. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;(435):11-16.
- [4] 孙磊. 美国组织库事业发展情况[J]. 中国修复重建外科杂志, 2006, 20(11):1145-1146.
- [5] 张永刚, 王继芳, 卢世璧, 等. 现代骨库的标准和规章制度[J]. 中华骨科杂志, 2000, 20(12):87-89.
- [6] Wang S, Zinderman C, Wise R, Braun M. Infections and human tissue transplants: review of FDA MedWatch reports 2001-2004. *Cell Tissue Bank.* 2007;8(3):211-219.
- [7] Gao DY, Benson CT, Liu C, et al. Development of a novel mi-croperfusion chamber for determination of cell membrane transport properties. *Biophys J.* 1996;71(1):443.
- [8] Devireddy RV, Raha D, Bischof JC. Measurement of water transport during freezing in cell suspensions using a differential scanning calorimeter. *Cryobiology.* 1998;36:124.
- [9] 王沛涛, 李强, 刘忠强. 移植用组织库与ISO质量标准[J]. 北京生物医学工程, 2009, 28(6):643-647.
- [10] 刘金刚, 王传富. 深低温冻贮角膜复温后处理的实验研究[J]. 青岛大学医学院学报, 1988, 24(4):12-14.
- [11] Nguyen H, Morgan DA, Forwood MR. Sterilization of allograft bone: is 25 kGy the gold standard for gamma irradiation? *Cell Tissue Bank.* 2007;8(2):81-91.
- [12] Dziejcz-Goclawska A, Kaminski A, Uhrynowska-Tyszkiewicz I, et al. Irradiation as a safety procedure in tissue banking. *Cell Tissue Bank.* 2005;6(3):201-19.
- [13] Kaminski A, Uhrynowska-Tyszkiewicz I, Miranda B, et al. Design and validation of a specialized training model for tissue bank personnel as a result of the European Quality System for Tissue Banking (EQSTB) project. *Transplant Proc.* 2007;39(9):2698-2700.
- [14] Schroeter J, Maier P, Bednarz J, et al. Procedural guidelines: Good tissue practice for cornea banks. *Ophthalmology.* 2009; 106(3):265-276.
- [15] Mohanty SK, Mistry AT, Amin W, et al. The development and deployment of Common Data Elements for tissue banks for translational research in cancer - an emerging standard based approach for the Mesothelioma Virtual Tissue Bank. *BMC Cancer.* 2008;8:91.
- [16] Villalba R, Eisman M, Fornés G, et al. Implementation of a Quality Plan (ISO 9002) In a Regional Tissue Bank. *Cell Tissue Bank.* 2001; 2(1):45-49.
- [17] 《人体器官移植条例》, 中华人民共和国国务院令, 第491号. 2007-03-21日-国务院第171次常务会议通过, 自2007-05-01起施行。
- [18] 《医院感染管理办法》, 2006-06-15经卫生部部务会议讨论通过, 自2006-09-01起施行。

关于作者: 第一作者完成文章构思与撰写, 并对该文负责。第二、三作者完胜文献检索、收集等工作。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 未涉及与伦理冲突内容。

此问题的已知信息: 目前, 国内外已经建立各种类型的组织库, 欧美地区和国家在此方面的工作一直处于领先地位, 取得了丰富的经验。

本综述增加的新信息: 在作者所在单位多年组织保存与临床应用研究成果与经验的基础上, 结合山东省组织库管理相关文件, 参考国内外先进的组织库管理模式和经验, 综合完成此论文的撰写。