

# 一种肠镜润滑消泡剂的细胞毒性和遗传毒性生物学评价

黄虹蓉, 林钟石, 刘尧, 钟文雨

(深圳市医疗器械检测中心体外诊断试剂检测部, 广东 深圳 518000)

**摘要:**目的 对一种以二甲基硅油、甘油、羧甲基纤维素钠为成分的肠镜润滑消泡剂进行细胞毒性和遗传毒性评价,为这种肠镜润滑消泡剂在临床使用提供生物安全依据。方法 选择琼脂扩散试验对肠镜润滑消泡剂进行体外细胞毒性检测,选择细菌回复突变试验(Ames 试验)、用小鼠淋巴瘤细胞进行的体外哺乳动物细胞基因突变试验(MLA 试验)、体外哺乳动物细胞染色体畸变试验进行遗传毒性检测。细胞毒试验,将样品放置在固化的琼脂层上与 L929 细胞间接接触 24 h,用中性红对细胞进行染色后显微镜下观察细胞毒性。Ames 试验选用 TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535 五种组氨酸缺陷型鼠伤寒沙门氏菌株,观察肠镜润滑消泡剂对细菌回复突变率的影响;MLA 试验采用小鼠淋巴瘤细胞与样品溶液接触 3 h 和 24 h,通过计算其平板效率和大集落形成数目计算突变频率,判断受试样品对小鼠淋巴瘤细胞突变率的影响;体外哺乳动物细胞染色体畸变试验,使样品溶液与中华地鼠肺细胞(CHL 细胞)接触 6 h 和 24 h,通过对处于有丝分裂中期的 CHL 细胞的染色体畸变情况进行分析,评价肠镜润滑消泡剂对 CHL 细胞潜在的致突变性。结果 在细胞毒试验中,受试样品与阴性对照相比,细胞数量相对较少且受试样品显微镜下观察有少量畸形和退化的细胞,为轻微的细胞毒性;Ames 试验样品组回变菌落数均未比阴性对照回变菌落数增加 1 倍或者 1 倍以上且无重复性;MLA 试验样品组 MF 值与阴性对照相比无超过  $126 \times 10^{-6}$  的增长;染色体畸变试验受试样品组染色体结构畸变率与阴性对照相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 以二甲基硅油、甘油、羧甲基纤维素钠为成分的肠镜润滑消泡剂无潜在的细胞毒性和遗传毒性,可进一步用于临床研究。

**关键词:**肠镜润滑消泡剂;Ames 试验;MLA 试验;细胞毒性;遗传毒性

中图分类号:R394

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.16.019

文章编号:1006-1959(2019)16-0062-05

## Cytotoxicity and Genotoxicity Biological Evaluation of a Colonoscopy Lubrication Defoamer

HUANG Hong-rong, LIN Zhong-shi, LIU Yao, ZHONG Wen-yu

(In vitro Diagnostic Reagent Testing Department, Shenzhen Medical Device Testing Center, Shenzhen 518000, Guangdong, China)

**Abstract:** Objective To evaluate the cytotoxicity and genotoxicity of a colonoscopy lubricant defoamer based on dimethyl silicone oil, glycerin and sodium carboxymethyl cellulose, and provide clinical use for this colonoscopy lubrication defoamer and biosafety basis. Methods The agar diffusion test was used to detect the in vitro cytotoxicity of the colon gel lubrication defoamer. The bacterial back mutation test (Ames test), the in vitro mammalian cell gene mutation test (MLA test) using mouse lymphoma cells, and the in vitro breastfeeding were selected. Genotoxicity testing for animal cell chromosome aberration test. In the cytotoxicity test, the sample was placed on the solidified agar layer for indirect contact with L929 cells for 24 h, and the cells were stained with neutral red, and the cytotoxicity was observed under a microscope. Ames test used TA97a, TA98, TA100, TA102, TA1535 five histidine-deficient *Salmonella typhimurium* strains to observe the effect of colonoscopy lubrication defoamer on bacterial reversion rate; MLA test using mouse lymphoma cells and sample solution After 3 h and 24 h of exposure, the mutation frequency was calculated by calculating the plate efficiency and the number of colony formation, and the effect of the test sample on the mutation rate of mouse lymphoma cells was determined. In vitro mammalian cell chromosome aberration test, the sample solution and the Chinese hamster lung cells (CHL cells) were exposed for 6 h and 24 h. The chromosomal aberrations of CHL cells in the middle stage of mitosis were analyzed to evaluate the potential mutagenicity of colon gel lubrication defoamers on CHL cells. Results In the cytotoxicity test, the number of cells in the test sample was relatively small compared with the negative control, and a small amount of abnormal and degraded cells were observed under the microscope of the test sample, which was mild cytotoxicity; The number of colonies did not increase by 1 time or more than the number of colonies of the negative control and there was no repeatability; the MF value of the MLA test sample group did not exceed  $126 \times 10^{-6}$  growth compared with the negative control; the chromosome aberration test was subjected to the sample. There was no significant difference in the chromosome structural aberration rate between the group and the negative control ( $P > 0.05$ ). Conclusion The colonoscopy lubricant defoamer with dimethyl silicone oil, glycerin and sodium carboxymethyl cellulose has no potential cytotoxicity and genotoxicity and can be further used in clinical research.

**Key words:** Colonoscopy lubrication defoamer; Ames test; MLA test; Cytotoxicity; Genotoxicity

肠镜检查是一种内窥式最直观的肠道检查方法,可以帮助医生了解患者肠道内部的情况,是检查肠道内部病变的一种常用诊断方式。同时,润滑消泡剂的使用是提高肠镜检查效率最简单、最方便、最经济的方法<sup>[1]</sup>。肠镜润滑消泡剂既可以减少肠镜与肠道黏膜的摩擦进而减轻患者的恶心感和疼痛感,也降低了医生操作肠镜的难度。作为一种表面接触医疗器械,由于它直接与人体肠道粘膜接触且使用

后是由人体自身将其代谢排出,因此,对肠镜润滑消泡剂进行细胞毒性和遗传毒性评价尤为重要。本文通过体外细胞毒性和遗传毒性试验,对主要成分为二甲基硅油、甘油及羧甲基纤维素钠的受试样品的生物安全性作较详细的评价,为肠镜润滑消泡剂的发展及其在生物临床应用中提供安全可靠的依据。

### 1 材料与方法

#### 1.1 试验材料

1.1.1 受试样品 受试样品为肠镜润滑消泡剂;在无菌条件下,依据 GB16886.12-2017 的标准要求,取样品适量溶解在生理盐水中,作为 Ames 试验的样

作者简介:黄虹蓉(1993.3-),女,广东龙川县人,本科,检验员,主要从事医疗器械产品的体外生物学评价试验及医疗器械产品微生物检测工作

品溶液;取样品适量溶解在含 10%马血清的 RP-MI1640 培养基中,作为 MLA 试验的样品溶液;取样品适量溶解在含 10%胎牛血清的 MEM 培养基中,作为体外哺乳动物细胞染色体畸变试验的样品溶液。

**1.1.2 试验菌株** TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535 五种组氨酸缺陷型菌株,购自美国 mltox 公司;按照标准 GB16886.3-2008 的要求对五种菌株进行了组氨酸缺陷型鉴定、脂多糖屏障缺陷鉴定、R 因子检查、uvrB 修复缺陷型鉴定、四环素抗性鉴定及菌株的自发回变菌落数鉴定,鉴定结果均在规定的正常范围内。

**1.1.3 试验细胞株** 小鼠淋巴瘤细胞 L5178Y TK+/-3.7.2C, 购自 China Center For Type Culture Collection;用含 10%马血清的 RPMI1640 培养基在 37℃, 5%CO<sub>2</sub> 的培养箱中培养,细胞生长良好,悬浮生长正常,试验前先对 L5178Y TK+/-3.7.2C 细胞进行自发突变消除。中华地鼠肺细胞 (CHL 细胞), 购自 American Type Culture Collection;小鼠成纤维细胞 (L929 细胞), 购自 China Center For Type Culture Collection, 用含 10%胎牛血清的 MEM 培养基在 37℃, 5%CO<sub>2</sub> 的培养箱中培养,细胞生长良好,贴壁生长正常。

**1.1.4 主要试剂** 肝微粒体酶(S9), moltox 公司产品;还原性辅酶 II (NADP), AMRESCO 公司产品;2,4,7-三硝基-9-芴酮, AccuStandard 公司产品;叠氮化钠 (DDN), 山东西亚化学工业有限公司产品;秋水仙素, aladdin 公司产品;姬姆萨储备液, BASO 公司产品;葡萄糖-6-磷酸钠盐 (G-6-P)、丝裂霉素 C (MMC)、三氟胸苷 (TFT)、环磷酰胺 (CP)、4-硝基喹啉氧化物 (NQO)、1,8-二羟基蒽醌、二甲基亚砷 (DMSO), 中性红 (NR), SIGMA 公司产品;2-氨基芴

(2-AF)、RPMI1640 培养基、马血清(HS)、MEM 培养基、胎牛血清(FBS), Thermo fisher 公司产品;其他试剂均为进口或国产的分析纯。

**1.1.5 主要仪器** 生化培养箱, 日本三洋贸易株式会社产品;恒温振荡器, 上海一恒仪器有限公司产品;CO<sub>2</sub> 培养箱, 美墨尔特有限公司产品;倒置显微镜, 日本奥林巴斯株式会社产品;二氧化碳恒温振荡器, 苏州捷美电子有限公司产品;纤维图像采集工作站, 荧光倒置显微镜, 德国徕卡微系统有限公司产品。

## 1.2 方法

**1.2.1 细胞毒试验** 选择琼脂扩散法对受试样品进行细胞毒性检测, 将适宜浓度的 L929 细胞接种到 90 mm 的平皿中培养至近汇合状态, 弃去培养基加入 10 ml 融化琼脂培养基与含 20% FBS 培养基的混合液, 使琼脂的最终质量浓度为 1%。将受试样品小心的放置在平皿的固化琼脂上, 同时用不含酚红 MEM 培养基作为阴性对照, 用 DMSO 作为阳性对照, 在培养箱中 37℃培养 24 h 后选择 NR 进行染色, 在避光条件下继续孵育 3 h, 显微镜观察受试样品的细胞毒性<sup>[2]</sup>。

**1.2.2 Ames 试验** 采用平板渗入法进行试验。将 TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535 菌株接种到肉汤培养基中并在 37℃振荡培养以获得适宜浓度的菌悬液。依次在熔化的顶层培养基中加入菌液, 受试样品溶液(终浓度 5 mg/皿), 分设+S9 组和-S9 组, 同时用样品溶剂生理盐水作为阴性对照, 表 1 所列阳性剂作为阳性对照, 振荡混匀后倾入到底层培养基上, 各剂量组均平行做 3 个平皿, 在培养箱中 37℃倒置培养 48 h 后进行回变菌落数计数, 以( $\bar{x} \pm s$ )来表示。当样品诱发的回复突变菌落数比阴性对照增加 1 倍以上且具有可重复性, 则可判为样品存在潜在致突变性<sup>[3]</sup>。

表 1 Ames 试验用阳性剂

组别	菌株	阳性剂	终浓度( $\mu\text{g}/\text{皿}$ )
-S9	TA97a, TA98	2,4,7-trinitro-9-fluorenone	0.2
-S9	TA100, TA1535	Sodium azide	1
-S9	TA102	Mitomycin C	0.5
+S9	TA97a, TA98, TA100, TA1535	2-Amino-Fluorene	10
+S9	TA102	1,8-dihydroxy anthraquinone	50

**1.2.3 MLA 试验** 采用 96 微孔板法进行试验。将 L5178Y TK+/-3.7.2C 细胞调到适宜的浓度与样品溶液接触 3 h 和 24 h, 3 h 接触分设+S9 组和-S9 组, 同时用样品溶剂含 10%HS 的 RPMI1640 培养基作为阴性对照, 用 NQO 和 CP 作为无活化系统和有活化系统的阳性对照。接触结束后调整细胞浓度为 8 个/ml, 每个剂量组接种至 2 块 96 孔板中为第 0 天平板接种效率(PE<sub>0</sub>)。剩余细胞继续培养 2 d, 每天

计数细胞数量并调整细胞浓度;第 2 天表达培养结束后调整细胞浓度为 8 个/ml, 每个剂量组接种至 2 块 96 孔板中为第 2 天平板接种效率(PE<sub>2</sub>), 同时取适量的细胞液, 调整细胞浓度为  $1 \times 10^4$  个/ml, 加入终浓度为 3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  的 TFT, 接种至 2 块 96 孔板中以计算 TFT 抗性突变频率(MF), 置于培养箱中 37℃, 5% CO<sub>2</sub> 的培养 14 d 后, 用肉眼或显微镜观察 PE<sub>0</sub> 和 PE<sub>2</sub> 每块板有集落形成的孔数及 MF 平板中 96

孔板内的大集落数(LC)和小集落数(SC),并根据观察结果计算细胞悬浮增长率(SG)、相对总增长率(RTG)、平板接种效率(PE<sub>0</sub>和PE<sub>2</sub>)和突变频率(MF)。

**1.2.4 体外哺乳动物细胞染色体畸变试验** 将生长良好的 CHL 细胞调整至适宜浓度接种到培养皿中与样品溶液接触 6 h 和 24 h,6 h 接触分设+S9 组和-S9 组,同时用样品溶剂含 10% FBS 的 MEM 培养基作为阴性对照,用 MMC 和 CP 作为无活化系统和有活化系统的阳性对照。接触结束后用 Hanks 液洗涤细胞 3 次,加入培养基继续培养。在收获细胞前 3 h 加入终浓度为 1  $\mu$ g/ml 细胞分裂中期阻断剂秋水仙素。培养结束后用胰蛋白酶消化细胞,记录细胞数量,对细胞进行离心、低渗、清洗、固定后得到新鲜混悬液。用混悬液制片,室温下自然干燥,并用姬姆萨染液染色。在光学显微镜下,每组挑选 200 个中期分裂相(染色体数为 2n $\pm$ 2)进行染色体畸变分析。记录下观察到的染色体数目和畸变类型。

**1.3 观察指标** 细胞毒性试验结果、Ames 试验结果、计算 SG、RTG、PE<sub>0</sub>、PE<sub>2</sub> 和 MF; 计算相对细胞增长率、细胞畸变数和染色体结构异常百分率。根据

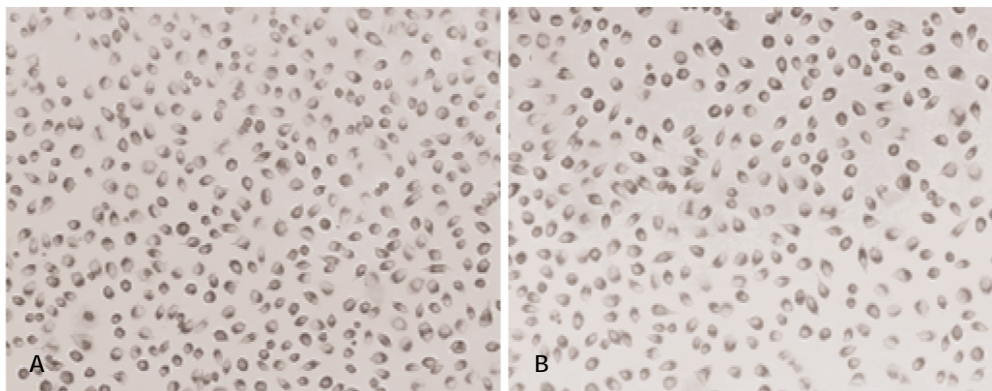
OECD 标准中的 GEF 因子规定,若样品组 MF 值即突变频率与阴性对照组相比超过 126 $\times 10^{-6}$  的增长,则判断样品结果为阳性<sup>[4]</sup>。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 24.0 统计软件对染色体畸变数进行统计分析,组间比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义, $P < 0.01$  为统计学意义显著。

## 2 结果

**2.1 细胞毒试验结果** 在显微镜下观察细胞形态见图 1, 阴性对照和受试样品在样品周围和下方未观察到明显细胞毒性反应区域, 受试样品与阴性对照相比, 细胞数量相对较少且受试样品显微镜下观察有少量畸形和退化的细胞,为轻微的细胞毒性,反应级别为 1 级,符合医疗器械细胞毒性等级要求。

**2.2 Ames 试验结果** 在 5 mg/皿的受试浓度下,阴性对照回变菌落数在自发回变菌落数正常范围,阳性对照回变菌落数至少为阴性对照的 3 倍,试验条件成立。样品组肠镜润滑消泡剂回变菌落数均未比阴性对照回变菌落数增加 1 倍或者 1 倍以上且无重复性,故-S9 和+S9 的试验条件下,肠镜润滑消泡剂 50 mg/ml 浓度的样品溶液细菌回复突变试验结果均为阴性,见表 2。



注:A 为阴性对照,B 为受试样品

图 1 细胞形态( $\times 40$ )

表 2 样品溶液 Ames 试验结果( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	TA97a		TA98		TA100		TA102		TA1535	
	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9
阴性对照	160 $\pm$ 9	133 $\pm$ 13	21 $\pm$ 2	15 $\pm$ 1	140 $\pm$ 15	186 $\pm$ 10	457 $\pm$ 9	414 $\pm$ 57	15 $\pm$ 3	7 $\pm$ 1
样品溶液	156 $\pm$ 6	159 $\pm$ 12	22 $\pm$ 2	17 $\pm$ 1	139 $\pm$ 9	183 $\pm$ 7	413 $\pm$ 16	378 $\pm$ 22	10 $\pm$ 3	8 $\pm$ 1
阳性对照	581 $\pm$ 46	2038 $\pm$ 200	2245 $\pm$ 102	1758 $\pm$ 147	1103 $\pm$ 109	904 $\pm$ 25	1632 $\pm$ 109	1994 $\pm$ 28	401 $\pm$ 29	855 $\pm$ 58

注:表中数值为 3 个平皿菌落数的均值,按标准规定,菌落数四舍五入后用整数表示

**2.3 MLA 试验结果** 阴性对照的 PE<sub>0</sub> 和 PE<sub>2</sub> 结果均在 65%~120%,T-MF 在 50 $\times 10^{-6}$ ~170 $\times 10^{-6}$ ,对于 4 h 接触实验细胞总 SG 在 8~32 倍,对于 24 h 接触实验细胞总 SG 在 32~180 倍;阳性对照的 T-MF 比阴性对照高 300 $\times 10^{-6}$  以上,其中阳性对照的 S-MF 比阴性对照高 150 $\times 10^{-6}$  以上;各剂量组的 RTG 都不小

于 10%。试验结果表明,样品组 MF 值与阴性对照相比无超过 126 $\times 10^{-6}$  的增长。故-S9 和+S9 的试验条件下,肠镜润滑消泡剂溶液体外哺乳动物细胞基因突变试验结果为阴性,见表 3、表 4。

**2.4 体外哺乳动物细胞染色体畸变试验结果** 阳性对照与阴性对照相比,统计学意义显著( $P < 0.01$ )。在

阴性对照中的细胞毒性标准符合要求,样品 5 mg/ml 浓度的溶液细胞生长率>60%,因此样品 5 mg/ml 浓度的溶液可提供足够数量的细胞供结果分析,试验条件成立。受试样品组染色体结构畸变率与阴性对照相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),且样品延长

24 h 接触处理的结果与阴性对照相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),故-S9 和+S9 的试验条件下,肠镜润滑消泡剂溶液体外哺乳动物细胞染色体畸变试验结果均为阴性,见表 5。

表 3 样品溶液 MLA 试验细胞毒性

剂量组	PE <sub>0</sub> (%)			SG			RTG		
	4 h		24 h	4 h		24h	4 h		24 h
	+S9	-S9		+S9	-S9		+S9	-S9	
阴性对照	89.30	79.28	75	10	10	36	/	/	/
样品溶液	66.74	74.82	103	10	11	32	111	152	114
阳性对照	60.44	39.53	75	10	8	14	62	52	15

表 4 样品溶液 MLA 试验结果

剂量组	PE <sub>2</sub> (%)			T-MF( $\times 10^{-6}$ )			S-MF( $\times 10^{-6}$ )		
	4 h		24 h	4 h		24h	4 h		24 h
	+S9	-S9		+S9	-S9		+S9	-S9	
阴性对照	120.33	89.30	105	63	99	72	31	52	36
样品溶液	110.06	132.63	125	63	53	46	37	26	24
阳性对照	94.99	102.91	78	839	1389	646	359	582	285

表 5 样品溶液体外哺乳动物细胞染色体畸变试验结果

组别	相对细胞增长数(%)		细胞畸变数		染色体结构异常百分率(%)	
	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9
阴性对照 6 h 接触	/	/	1	1	0.50	0.50
样品溶液 6 h 接触	110.77	132.89	5	3	2.50	1.50
阳性对照 6 h 接触	/	/	45	46	22.50*	23.00*
阴性对照 24 h 接触	/	/	/	2	/	1.00
样品溶液 24 h 接触	/	84.55	/	1	/	0.50
阳性对照 24 h 接触	/	/	/	33	/	15.50*

注:与阴性对照相比,\* $P<0.01$

### 3 讨论

肠镜润滑消泡剂是一种器械治疗辅助性医疗器械,按照医疗器械在预期临床使用中与人体皮肤、组织或粘膜接触的性质和时间等对医疗器械分类,进而依据 GB/T 16886/ISO 10993 系列标准对其进行生物学评价试验<sup>[6]</sup>。在临床使用过程中,肠镜润滑消泡剂在使用后是由人体通过自身的代谢循环将其排出体外或被胃肠道粘膜所吸收,作为一种与粘膜长期接触的表面医疗器械,对其通过细胞毒性和遗传毒性试验以分析评价该产品对人体是否有潜在的风险十分重要,本文所研究的肠镜润滑消泡剂,其主要成分包括二甲基硅油、甘油及羧甲基纤维素钠。据有关研究表明,二甲基硅油成本低,在胃肠镜检查中能改变气泡表面张力,减少肠道内气泡,且不被血液吸收,安全有效,具有较好的消泡效果<sup>[6]</sup>。甘油具有保湿和润滑的作用,可延长药物在检查中肠道内的停留时间,有利于检查<sup>[7]</sup>。羧甲基纤维素钠是一种高分子防粘连材料,由于其具有流动性、可压性和润滑黏膜的黏滞性,能够随着器官的蠕动遍布整个腹腔,因此可以有效的防止肠道内部粘连的形成<sup>[8]</sup>。目前国内外关于肠镜检查用的润滑消泡剂成分种类多,但尚无统一的认识和行业规范<sup>[9]</sup>,二甲基硅油、甘油、羧甲基纤维素钠虽均为胃肠道润滑消泡剂的常用成分且在临床的使用效果良好,但目前在国内尚无此类肠镜润滑消泡剂或者是关于其主要成分二

甲基硅油、甘油和羧甲基纤维素钠的相关生物学评价研究,尤其是细胞毒性和遗传毒方面的研究极少,因此本文通过对一种以二甲基硅油、甘油、羧甲基纤维素钠为成分的肠镜润滑消泡剂进行细胞毒性和遗传毒性评价,为该种肠镜润滑消泡剂在医学临床使用提供生物安全依据,同时也为其他同类型润滑消泡剂提供借鉴。

对肠镜润滑消泡剂进行体外细胞毒性评价,因为采用浸提液法会改变受试样品的 pH 值,进而影响试验结果且样品在临床使用时是直接与人体黏膜接触,所以本研究选用琼脂扩散法进行体外细胞毒性评价。对肠镜润滑消泡剂的遗传毒性评价,由于没有一种单一的遗传毒性试验方法可检测所有遗传毒性终点,故遗传毒性评价大多采用组合试验的方法。本研究根据人用药物注册技术要求国际协调会议(ICH)提出的标准组合试验<sup>[10]</sup>,选择的试验包括 Ames 试验、MLA 试验和体外哺乳动物细胞染色体畸变试验,该组合具备了以下两个特点:一是涵盖了不同进化程度的物种(包括原核细胞和真核细胞),二是包含了不同遗传学检测终点(基因突变和染色体畸变),从而合理的反映肠镜润滑消泡剂的潜在的遗传毒性。同时,由于大部分的化学物质需要经过代谢活化才能引起致突变作用,因此本研究中遗传毒试验均从有活化系统(大鼠肝微粒体酶

(下转第 79 页)

(上接第 65 页)

S9)和无活化系统同时对肠镜润滑消泡剂进行更全面的评估<sup>[11]</sup>。

总之,以二甲基硅油、甘油、羧甲基纤维素钠为成分的肠镜润滑消泡剂作为一种与人体粘膜长期接触的表面医疗器械在细胞毒性和遗传毒性方面均是安全可靠的,为将来肠镜润滑消泡剂的发展及在动物实验和临床上的使用提供了稳定可靠生物安全依据。

#### 参考文献:

- [1]Rodriguez -García JL,Carmona -Sánchez R,Rosas -Vitorino C.Usefulness of oil lubrication during colonoscopy:A comparative study with the conventional technique [J].Revista de Gastroenterología de México,2016,81(1):28-34.
- [2]International Standard.Biological evaluation of medical devices-Part 5:Tests for in vitro cytotoxicity:ISO 10993-5-2009 [S].Switzerland:International Organization for Standardization, 2009.
- [3]International Standard.Biological evaluation of medical devices:Biological evaluation genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity:ISO 10993.3-2014 [S].Switzerland:International Organization for Standardization,2014.
- [4]OECD 490 In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine Kinase Gene [S].United States Environmental Protection Agency,2016.
- [5]周莹,王丽洁,杜晟威,等.医疗器械生物学评价与质量管理 [J].中国医疗器械信息,2018(19):17-19.
- [6]刘林玲,张波,宋艳婷,等.二甲硅油片在结肠镜检查肠道准备中的应用[J].医学信息,2018,31(21):115-117.
- [7]豆甲泰,李胜文,高雪晶.多效胃镜乳剂的制备及临床应用 [J].黑龙江医学,2014,38(12):1384.
- [8]吴志民,崔宏力,刘国辉,等.透明质酸钠羧甲基纤维素预防术后腹膜粘连的最佳剂量筛选及机制研究:随机对照实验方案 [J].中国组织工程研究,2016,20(3):418-422.
- [9]黄振光,李晓敏,张宏亮.肠镜润滑剂的研究进展[J].中华消化内镜杂志,2015,32(8):578-580.
- [10]曾冬明,侯丽,施燕平.医疗器械遗传毒性评价方法的应用现状及研究进展[J].中国医疗器械杂志,2012,36(5):362-364.
- [11]高梅,曹冲,英永,等.不同诱导方法制备大鼠肝微粒体酶及其活性的比较[J].癌变·畸变·突变,2016,28(4):269-272.

收稿日期:2019-5-28;修回日期:2019-6-24

编辑/杨倩