



团 体 标 准

T/CSBM 0062—2026

动物源性干态瓣叶材料的通用要求

General requirements for animal-derived dry leaflets materials

2026-01-30 发布

2026-06-01 实施

中国生物材料学会 发 布
中国标准出版社 出 版

目 次

前言	III
引言	IV
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 要求	2
5 测试方法	5
附录 A(规范性) 抗凝血评价	9
参考文献	11

前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国生物材料学会提出。

本文件由中国生物材料学会标准工作委员会归口。

本文件起草单位：杭州启明医疗器械股份有限公司、四川大学、山东省医疗器械和药品包装检验研究院、浙江省医疗器械检验研究院、四川医疗器械生物材料和制品检验中心有限公司。

本文件主要起草人：邝大军、王云兵、杨立、吴玲莹、卢文博、郑照县、马宁、章合强、金利祥、陈玉萍、何猛、郑城、袁墩。

引 言

T/CSBM 0031—2023《动物源性心包制瓣叶通用要求》中给出了人工生物心脏瓣膜产品中瓣叶组件性能要求。基于当前材料工艺创新,本文件系统地描述了采用特殊干化工艺并以干态保存的动物源性瓣叶材料基本要求,是对 T/CSBM 0031—2023 的补充。

动物源性干态瓣叶材料的通用要求

1 范围

本文件规定了动物源性干态瓣叶材料的要求,描述了对应的测试方法。

本文件适用于经特定干化工艺技术制备而成并以干态形式保存的人工生物心脏瓣膜中动物源性瓣叶材料的评价。

本文件不适用于组织工程类瓣叶性能要求评价。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本文件;不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

GB/T 12279.1—2024 心血管植入器械 人工心脏瓣膜 第1部分:通用要求

GB/T 16886.1—2022 医疗器械生物学评价 第1部分:风险管理过程中的评价与试验

GB/T 16886.17 医疗器械生物学评价 第17部分:医疗器械成分的毒理学风险评估

GB/T 16886.20—2015 医疗器械生物学评价 第20部分:医疗器械免疫毒理学试验原则和方法

YY/T 0500—2021 心血管植入物 血管假体 管状血管移植物和血管补片

YY/T 1453—2016 组织工程医疗器械产品 I型胶原蛋白表征方法

T/CSBM 0031—2023 动物源性心包制瓣叶通用要求

ISO 5840-2:2021 心血管植入物 心脏瓣膜假体 第2部分:手术植入的心脏瓣膜替代物(Cardiovascular implants—Cardiac valve prostheses—Part 2:Surgically implanted heart valve substitutes)

ISO 5840-3:2021 心血管植入物 心脏瓣膜假体 第3部分:通过导管技术植入心脏瓣膜替代品(Cardiovascular implants—Cardiac valve prostheses—Part 3:Heart valve substitutes implanted by transcatheter techniques)

中华人民共和国药典(2025年版,四部)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

拉伸强度 tensile strength

在拉伸试验过程中,观测到的最大初始应力。

注1:以兆帕(MPa)为单位。

注2:该值也可能是试样在屈服或断裂时的应力。

[来源:GB/T 1040.1—2025,3.6.2]

3.2

生物负载 bioburden

一件产品和/或包装上或其中存活的微生物总量。

[来源:ISO 11139:2018,2.2]

3.3

免疫原性 immunogenic

能够刺激免疫系统的细胞引起某种抗原特异性免疫应答。

[来源:GB/T 16886.20—2015,3.4]

3.4

凝血 coagulation

凝固(凝血)因子级联活化作用所致的现象。

注:体内或体外接触器械之和,通过测定联血级联因子和纤维蛋白溶解系统进行。

[来源:GB/T 16886.4—2022,3.3]

3.5

血小板 platelets

存在于血液中的无核细胞体,通过表面黏附、释放因子,和/或聚集成止血栓子而有助于血栓形成过程。

[来源:GB/T 16886.4—2022,3.16]

3.6

血小板黏附 platelet adherent

(材料或器械)具有允许或促进血小板附着到其他表面的趋势。

注1:由于其表面性质,血液接触时常表征为相对于阴性对照、阳性对照和/或合法上市的对照器械(LMCD)。

注2:血小板黏附不一定意味着血小板活化,即表面上的血小板可能被激活或不被激活。

[来源:GB/T 16886.4—2022,3.17]

4 要求

4.1 物理性能

4.1.1 外观

应无污迹、表面平整、颜色均匀,对褶皱、深痕、磨损、颗粒物、组织分层、血管情况等其他缺陷进行合理控制。

4.1.2 微观观察

组织纤维应呈现规则的波浪形,无断裂现象。

4.1.3 尺寸

根据瓣膜设计不同,应选择适宜的尺寸并进行筛选,各项尺寸数值应符合制造商的规定。

4.1.4 厚度

根据膜材料不同,应选择适宜的厚度并进行筛选,膜片的厚度应符合制造商的规定。

4.1.5 拉伸强度

拉伸强度应符合制造商的规定,应至少与原生瓣的拉伸强度或其他已上市产品相当。

4.1.6 缝线牵拉强度

缝线牵拉强度应符合制造商的规定,应至少与其他已上市产品相当。

4.1.7 伸长率

伸长率应符合制造商的规定,应至少与原生瓣的伸长率或其他已上市产品相当。

4.1.8 破裂强度

破裂强度应符合制造商的规定,应至少与原生瓣的破裂强度或其他已上市产品相当。

4.1.9 热皱缩温度

热皱缩温度应符合制造商的规定,应至少与其他已上市产品相当。

4.1.10 组织含水量

组织含水量应在保证材料稳定性的前提下符合制造商的规定。

4.2 化学性能

4.2.1 酸碱度

检验液 pH 值与同批空白 pH 值之差不应超过 1.5。

4.2.2 重金属含量

检验液中重金属(以 Pb^{2+} 计)的总含量不应超过 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$,其中镉含量不应超过 $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。

4.2.3 紫外吸光度

检验液在 $250 \text{ nm} \sim 320 \text{ nm}$ 波长的紫外吸光度应不超过 0.1。

4.2.4 蒸发残渣

在 50 mL 检验液中蒸发残渣总量不应超过 5.0 mg。

4.2.5 溶剂残留

应按照 GB/T 16886.17 的方法建立瓣叶材料中可沥滤物的允许限量,其含量应符合制造商的规定,并至少低于人体每日最大暴露量。

4.3 生物学性能

4.3.1 免疫原性能

根据干膜材料特性制定引起免疫反应物质的定性、定量控制要求。

4.3.2 病毒灭活有效性

一般来说,医疗器械的生产过程中去除灭活病毒的总降低系数宜达到 6 logs 以上(即病毒数量下降到进行去除灭活前数量的百万分之一以下),并且原则上需至少有一个病毒去除灭活步骤的降低系数达到 4 logs 以上(如因检测方法的灵敏度造成检测出的病毒降低系数接近但小于 4 logs 时,应盲传三代,如

无病毒检出,亦可认为是有效的去除灭活病毒步骤)。如果采用总降低系数达 6 logs 的病毒灭活去除工艺将导致医疗器械产生不可接受的性能改变,则需要根据动物源性材料的来源、采集及处理过程控制情况以及对患者的风险受益分析来判断其可接受性,但其单一去除灭活病毒步骤的降低系数仍需达到 4 logs 以上。

4.3.3 抗钙化性能

干膜材料抗钙化性能应优于未经抗钙化处理的材料,或不劣于已上市产品或其他适宜材料的对照品。

4.3.4 抗降解性能

干膜材料的抗降解性能应不劣于对照材料。对照材料宜选用已上市产品或其他经合理论证的材料。

4.3.5 抗凝血性能

干膜材料的体外抗凝血性能应不劣于对照材料。对照材料宜选用已上市产品或其他经论证合理的材料。

4.3.6 生物学评价

应充分评估使用该材料所产生的潜在生物学风险。

4.4 微生物性能

4.4.1 生物负载

应满足《中华人民共和国药典》(2025 年版,四部)中微生物限度的要求。如制造商有其他要求,应提供研究证明材料。

4.4.2 细菌内毒素

应满足《中华人民共和国药典》(2025 年版,四部)中细菌内毒素的要求。如制造商有其他要求,应提供研究证明材料。

4.5 材料稳定性

4.5.1 干化工艺稳定性

干态瓣叶材料在干化处理前后,其物理、化学性能的变化应满足制造商的要求。若瓣膜使用化学试剂进行干化处理,制造商应对残留的上下限进行验证,并确认合适的化学试剂残留限度,以保证干态瓣膜在有效期内的功能性。

4.5.2 存储稳定性

干膜材料在规定的存储条件下,需保持其性能的稳定性,以满足成品性能要求。

注:存储稳定性需要进行验证,验证前需根据干膜材料的特性(形态、尺寸、易损性、危险性、种类和用途等)和流通环境危害因素及其强度选择适当的包装方式和运输条件。

4.6 干膜材料结合成品评价

4.6.1 脉动流测试

脉动流测试结果应满足瓣膜产品技术要求中制造商规定的正常成人生理条件下的测试结果,或满足

ISO 5840-2:2021、ISO 5840-3:2021 中关于瓣膜的最低体外测试性能要求。

4.6.2 稳态流测试

稳态流测试结果应满足制造商瓣膜产品技术要求中对应瓣膜植入直径的跨瓣压差(前向流)以及泄漏量(回流泄漏)性能要求。

4.6.3 耐久性测试

瓣膜在进行至少 2 亿次耐久循环后,不应发生结构性破坏,包括穿孔、撕裂、分层剥离、磨破、接合故障、断裂、过度变形、某单一部件失效和其他机械故障或磨损。

瓣膜应保持其流体动力学性能,在耐久性前后(中间每隔 5 千万次循环)进行正常血压条件下的脉动流测试,结果应满足产品技术要求中制造商规定的正常成人生理条件下的测试结果。

5 测试方法

5.1 物理性能

5.1.1 外观

目视或者一定放大倍数的显微镜观察。

5.1.2 微观观察

苏木精—伊红染色法或扫描显微镜直接观察。

5.1.3 尺寸

尺寸的测量应使用适宜的量具进行测试。

5.1.4 厚度

使用厚度测量仪进行测厚,厚度的测量应选择多个点位进行。

5.1.5 拉伸强度

应按照 T/CSBM 0031—2023 中附录 A 的方法进行测试。

5.1.6 缝线牵拉强度

应按照 YY/T 0500—2021 中 A.5.8 的方法进行测试。

5.1.7 伸长率

应按照 T/CSBM 0031—2023 中附录 A 的方法进行测试。

5.1.8 破裂强度

制造商应选择破裂强度的测试方式,然后按 YY/T 0500—2021 中规定的方法进行测试。

5.1.9 热皱缩温度

应按照 T/CSBM 0031—2023 中附录 C 的方法进行测试。

5.1.10 组织含水量

应按照《中华人民共和国药典》(2025年版,四部)通则 0832“水分测定法”第二法(烘干法)进行测试。

5.2 化学性能

5.2.1 酸碱度

应按照 GB/T 14233.1—2022 中 5.4.1 规定的方法进行测试。

5.2.2 重金属含量

重金属总含量按 GB/T 14233.1—2022 中 5.6.1 的规定进行检验,镉含量按 GB/T 14233.1—2022 中 5.9.1 的规定进行测试。

5.2.3 紫外吸光度

应按照 GB/T 14233.1—2022 中 5.7 规定的方法进行测试。

5.2.4 蒸发残渣

应按照 GB/T 14233.1—2022 中 5.5 规定的方法进行测试。

5.2.5 溶剂残留

应按照《中华人民共和国药典》(2025年版,四部)0800 限量检查法中 0861“残留溶剂测定法”或其他经过方法学确认的检测方法进行。

5.3 生物学性能

5.3.1 免疫原性能

按照 GB/T 16886.20—2015 中免疫毒性评定方法采用小鼠皮下植入(体内法)进行免疫毒性试验。必要时,可按照 YY/T 0606.14—2014 的要求增加 Gal 抗体检验。

5.3.2 病毒灭活有效性

参照《动物源性医疗器械注册技术审查指导原则(2017年修订版)》《生物组织提取制品和真核细胞表达制品的病毒安全性评价技术评审一般原则》《血液制品去除/灭活病毒技术方法及验证指导原则》和 YY/T 0771.3—2009 的要求进行病毒灭活/去除有效性验证研究。

5.3.3 抗钙化性能

宜考虑使用体内模型对材料抗钙化性能的影响。体内测试参照 YY/T 1859—2022 和《经导管主动脉瓣膜系统注册审查指导原则》的要求进行大鼠皮下植入试验和幼羊原位植入试验。

5.3.4 抗降解性能

通过体外酶消化法对材料进行降解,然后根据材料情况选择以下方式之一对材料的降解性能进行评估。

——方式一:按照 YY/T 1453—2016 的要求测定降解后材料中羟脯氨酸的含量。

——方式二:计算降解过程中的质量损失。

5.3.5 抗凝血性能

测试方法见附录 A。

5.3.6 生物学评价

生物学评价应按照 GB/T 16886.1—2022 的要求进行。

5.4 微生物性能

5.4.1 生物负载

按照《中华人民共和国药典》(2025 年版,四部)通则 1105“非无菌产品微生物限度检查:微生物计数法”或其他经过方法学确认过的测试方法进行。

5.4.2 细菌内毒素

按照《中华人民共和国药典》(2025 年版,四部)通则 1143“细菌内毒素检查法”或其他经过方法学确认过的测试方法进行。

5.5 材料稳定性

5.5.1 干化工艺稳定性

按照第 5 章、第 6 章进行材料物理、化学性能测试。必要时制造商需结合成品对干化前后的影响进行评价。

注:若干态瓣膜产品在使用前需经历复水操作,则材料性能的验证需先经历临床标准的复水处理过程。

5.5.2 存储稳定性

按照第 5 章、第 6 章进行材料物理、化学性能测试,必要时应结合成品进行相应评价。

5.6 干膜材料结合成品评价

5.6.1 脉动流测试

脉动流测试需按照 ISO 5840-2:2021 或 ISO 5840-3:2021 的要求进行测试,此试验方法是在生理和病理条件下的脉动压力和流量波形评估人工心脏瓣膜的有效开口面积、总返流百分比等指标。

5.6.2 稳态流测试

稳态流测试需按照 GB/T 12279.1—2024 中附录 H 进行测试,包括稳态前向流测试和稳态回流泄漏测试。

a) 稳态前向流测试:

此试验方法是评估不同心输出流量下人工心脏瓣膜的跨瓣压差。

测量标准喷嘴和瓣膜流量范围在 5 L/min~30 L/min,流量以 5 L/min 步幅增加下的跨瓣压差。

b) 稳态回流泄漏测试:

测量标准喷嘴和瓣膜在 5 个等距反向压力点时的静态泄漏量,反向压力参考 ISO 5840-3:2021 中表 3 和表 4(瓣膜闭合压差)中的压力。

5.6.3 耐久性测试

耐久性测试需按照 GB/T 12279.1—2024 中附录 I 进行测试。此试验方法可以是加速磨损试验 (AWT)、动态失效模式试验 (DFM) 和实时磨损试验 (RWT) 等试验方法的组合,但制造商应至少在耐久性的综合评估中进行 AWT 和 DFM 测试。耐久性的综合评估总体结论应满足制造商产品技术要求中的验收标准。

附录 A (规范性) 抗凝血评价

A.1 概述

当血液接触类医疗器械时,血浆蛋白会在几秒钟内吸附到材料/器械表面,并与血小板上的糖蛋白受体结合,导致血小板活化、凝血级联以及补体激活,最终形成血栓,从而导致器械失效。本附录推荐了用于表征材料的体外抗凝血试验方法。

A.2 蛋白吸附

A.2.1 试验原理

当血液与医疗器械接触时,器械表面会迅速地吸附上纤维蛋白原等血浆蛋白,吸附的血浆蛋白会进一步造成血小板的大量黏附,最终导致凝血的形成。Fg(纤维蛋白原)是血浆中含量较大的一种蛋白质(2 mg/mL~4 mg/mL),在血液凝固中起中心作用,Fg与血小板膜上的糖蛋白(Gp) II b-III a受体结合会使血小板黏附和聚集。

A.2.2 试验方法

通过检测Fg的浓度来评估材料表面吸附蛋白的情况,具体试验方法参照T/CSBM 0046。

A.3 血小板

A.3.1 试验原理

血小板是血栓形成的重要组成部分,在正常血液中血小板是一种质量浓度为 150×10^6 g/mL~ 450×10^6 g/mL的无核血细胞,吸附在血液接触类器械上的纤维蛋白原会进一步激活血小板,导致血小板活化以及形状变化。

A.3.2 试验方法

A.3.2.1 血小板数

接触材料后血液中血小板数明显下降是由于血小板吸附、血小板聚集、血小板阻留(如在脾中)或材料和器械上的血栓形成引起的。通过血液分析仪可对血液中的血小板数量进行检测,具体试验方法参照YY/T 1649.1—2019进行。

A.3.2.2 血小板激活:B-TG、PF4、TxB2和血小板形态变化

当医疗器械/材料与人血接触后,如果血小板颗粒物质与对照相比显著升高,则表明医疗器械/材料有激活血小板的潜能。常见的血小板颗粒物质主要包括B-血栓球蛋白(B-TG)、血小板第4因子(PF4)和血栓素B2(TxB2)等。通过双抗体夹心(ELISA)可检测其血小板颗粒物质的含量,具体试验方法参照YY/T 1649.2—2019进行。

A.3.2.3 血小板黏附

在凝血形成过程中,血小板的黏附和聚集扮演了重要的角色。通过将材料与新鲜的抗凝全血或富血小板血浆 (PRP) 一同孵育,可对样品表面黏附的血小板进行定性或定量分析,具体测试方法参照 GB/T 16886.4—2022 中 F.4.1 进行。

A.4 凝血

A.4.1 试验原理

凝血其基本过程是一系列蛋白质的有限水解过程,大体上分为三个阶段:凝血酶原激活物形成-凝血酶形成-纤维蛋白形成。凝血级联具有两个平行的途径,即融合形成共同途径的接触激活途径(内源性途径)和组织因子途径(外源性途径)。

A.4.2 试验方法

A.4.2.1 部分凝血活酶时间(PTT)

部分凝血活酶时间(PTT)试验是测定内源性凝血通路激活常用的方法,通过凝血分析仪测定与医疗器械/材料接触后血浆的部分凝血活酶时间,与材料接触后血浆的 PTT 缩短表明内源性凝血通路的激活。具体试验方法参照 YY/T 1911—2023 进行。

A.4.2.2 凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、F1.2和纤维蛋白肽 A(FPA)ELISA 检测

血液凝血通路被激活后,还可引起血浆中凝血酶相关的凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、从凝血酶原转化为凝血酶分裂出的非催化片段(F1.2)和纤维蛋白肽 A(FPA)等水平的升高,通过测定这些指标,可以判断凝血通路被激活的程度。TAT、F1.2 和 FPA 等指标的测定均可采用 ELISA 测定,具体试验方法参照 YY/T 1911—2023 进行。

A.5 补体激活

A.5.1 试验原理

补体系统是先天免疫系统的一部分,以生物化学级联的形式存在于血浆中,由 30 多种特定的血浆蛋白质组成,包括可能与促进血栓形成相关的酶、辅助因子和细胞受体。因此可通过评估补体通路激活的水平(C3a 和 SC5b-9 蛋白的表达)检测材料的凝血、血栓形成和血小板活化作用。

A.5.2 试验方法

应用双抗体夹心(ELISA)法测定血清或抗凝血浆中 C3a 或 SC5b-9 水平,具体试验方法参照 YY/T 0878.3—2019 进行。

参 考 文 献

- [1] GB/T 1040.1—2025 塑料 拉伸性能的测定 第1部分:总则
- [2] GB/T 1040.3—2006 塑料 拉伸性能的测定 第3部分:薄膜和薄片的试验条件
- [3] GB/T 16886.4—2022 医疗器械生物学评价 第4部分:与血液相互作用试验选择
- [4] YY/T 0606.14—2014 组织工程医疗产品 第14部分:评价基质及支架免疫反应的试验方法:ELISA法
- [5] YY/T 0771.3—2009 动物源医疗器械 第3部分:病毒和传播性海绵状脑病(TSE)因子去除与灭活的确认
- [6] YY/T 0878.3—2019 医疗器械补体激活试验 第3部分:补体激活产物(C3a和SC5b-9)的测定
- [7] YY/T 1649.1—2019 医疗器械与血小板相互作用试验 第1部分:体外血小板计数法
- [8] YY/T 1649.2—2019 医疗器械与血小板相互作用试验 第2部分:体外血小板激活产物(β -TG、PF4和TxB2)的测定
- [9] YY/T 1859—2022 动物源性心血管植入物抗钙化评价 大鼠皮下植入试验
- [10] YY/T 1911—2023 医疗器械凝血试验方法
- [11] T/CSBM 0046 涂层抗凝血性能体外试验方法
- [12] ISO 11139:2018 Sterilization of health care products—Vocabulary of terms used in sterilization and related equipment and process standards
- [13] 动物源性医疗器械注册技术审查指导原则(2017年修订版)(国家食品药品监管总局)
- [14] 生物组织提取制品和真核细胞表达制品的病毒安全性评价技术评审一般原则(国家食品药品监督管理局药品审评中心)
- [15] 血液制品去除/灭活病毒技术方法及验证指导原则(国家药品监督管理局,国药监注[2002]160号)
- [16] 经导管主动脉瓣膜系统注册审查指导原则(国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心)