《可降解医用镁合金毛细管材》团体标准编制说明

1、工作简况

1.1 项目来源

本标准来自于国家重点研发计划《可降解镁合金及植入器械标准化和审评指南研究》，课题编号为2018YFC1106703。研发计划中的课题三可降解医用镁合金毛细管材标准，已于2019年9月通过中国生物材料学会标准工作委员会审查，正式立项。通过对可降解医用镁金属材料及其植入器械降解行为与生物安全性和有效性的关系的研究，制定镁金属材料标准及棒材的标准，可降解镁合金植入器械产品的技术要求，建立我国可降解医用金属及其相关植入器械的技术标准体系和相关审评指导原则。为引导我国高端镁合金医疗器械产业的成熟化市场化，加快生物用可降解镁合金的发展进程，为医疗器械拓宽市场为患者创造福音。

1.2 起草工作组单位

本标准由郑州大学河南省先进镁合金重点实验室主导起草，上海交通大学、江苏沣沅医疗器械有限公司、沪创医疗科技（上海）有限公司、国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心、国家镁及镁合金产品质量监督检验中心、北京大学、中国科学院沈阳金属研究所等参与起草。负责起草的单位简介如下：

（1）郑州大学

郑州大学是国家“211工程”重点建设高校、一流大学建设高校和“部省合建”高校。站在新的历史起点上，学校确立了综合性研究型的办学定位，提出了一流大学建设“三步走”发展战略，力争到本世纪中叶建成世界一流综合性研究型大学。学校设有哲学、经济学、法学、教育学、文学、历史学、理学、工学、农学、医学、管理学、艺术学12大学科门类，各学科门类均衡发展；有临床医学、材料科学与工程、化学3个一流建设学科；有凝聚态物理、材料加工工程、中国古代史、有机化学、化学工艺、病理学与病理生理学6个国家重点（培育）学科；化学、材料科学、临床医学、工程学、药理学与毒理学、生物学与生物化学6个学科（领域）ESI排名全球前1％，化学、临床医学ESI排名进入全球前3‰；ESI学术机构全球排名第910位，位列全国高校第46位。

河南省先进镁合金重点实验室依托郑州大学材料加工工程国家级重点学科，在郑州大学材料中心以及郑州市汽车材料重点实验室建设基础上发展壮大而成，2015年获科技厅批准建设。实验室紧紧围绕“镁合金冶炼、镁合金材料、镁合金高端制品”一体化完整产业链体系,部署“镁冶炼(冶金) 镁合金(材料) 镁产品(制品)”一体化驱动创新链,重点解决镁合金易腐蚀,低塑性、难加工、高端产品少的关键共性技术问题开展应用和应用基础研究。在生物医用镁合金方向潜心研究多年，主要研究内容包括设计新型生物镁合金,开展镁合金特种加工技术以及镁合金表面涂层制备技术；进行生物镁合金生物相容性以及生物镁合金器件的结构优化设计和加工、医用镁合金器件的产业化。 实验室先后承担了国家“973”、国家“863”、国家科技支撑计划、国家十三五重点研发项目、国家自然科学基金、教育部博士点和先进发展基金、河南省重大科技专项、重大公益仙姑、省杰出人才创新基金等50余项、获省部级以上科技奖励18项，发表学术论文350余篇，申请国家发明专利60余件，获授权47件。

（2）上海交通大学

上海交通大学是由中华人民共和国教育部直属、中央直管副部级建制的全国重点大学，是中国历史最悠久、享誉海内外的著名高等学府之一，位列“985工程”、“211工程”、“世界一流大学建设高校”。上海交通大学有专任教师3061名，其中教授982名；中国科学院院士22名、中国工程院院士22名（包括1名两院院士），“长江学者”特聘教授和讲座教授共144名，国家杰出青年基金获得者144名，青年拔尖人才24名，长江青年学者28名，优秀青年科学基金获得者86名，国家重点基础研究发展计划（973计划）首席科学家36名（青年科学家2名），国家重大科学研究计划首席科学家14名，国家基金委创新研究群体16个，教育部创新团队20个，国家重点研发计划项目获得者73名（青年项目获得者7名）

上海交通大学有1个国家重大科技基础设施，8个国家重点（级）实验室，1个国家级科研机构，5个国家工程研究中心，2个国家工程实验室，1个国家级研发中心，3个“2011”协同创新中心，17个教育部重点实验室，1个教育部国际合作联合实验室，4个 国家级国际联合研究中心，2个示范型国际合作联合基地，5个卫生部重点实验室，1个农业部重点实验室，36个上海市重点实验室，6个教育部工程研究中心，7个上海市工程技术研究中心，2个上海市功能型平台，1个国家社科基金决策咨询点，6个上海市哲学社会科学创新研究基地，3个上海市高校智库，4个上海市人民政府决策咨询研究基地（专家工作室），2个上海市软科学基地，1个教育部高等学校软科学研究基地，3个世界卫生组织合作中心，1个国家技术转移中心和1个国家大学科技园。

（3）浙江沣沅医疗器械有限公司

江苏沣沅医疗器械有限公司，成立于2015年6月，注册资金8000万元，入住苏州工业园区星湖街218号生物纳米园，是一家由国内资深专家学者、海归人员、国内外投资企业共同成立，主要从事冠脉介入医疗器械的研发、生产、销售，是一家高起点、高新技术的新星企业。公司与多所国内知名医疗科研机构及著名学者建立起了研发联盟，拥有国内、国际多项自主研发的专利技术。针对冠脉介入的临床需求，首批开发的创新产品（国际上也仅有一家完成研发），产品被组织完全吸收，无残留，对组织无任何毒副作用，可在同一病变处多次介入干预，显著减少病人痛苦，将填补国内空白，具有巨大的发展空间。公司致力于金属可降解材料的研发，并积极探索其他临床应用，做卓越的医疗产品，为广大患者造福。公司拟首期按照三类医疗器械生产要求建设1000平方米生产、研发和实验基地，含万级洁净生产车间、理化实验室、生化实验室，并配置世界先进的实验、生产、检测设备，具备高端研发和生产功能。

（4）沪创医疗科技（上海）有限公司

沪创医疗科技（上海）有限公司于2014年12月24日在金山区市场监管局登记成立。公司经营范围包括从事医疗科技、计算机网络领域内的技术开发等。

（5）国家镁及镁合金产品质量监督检验中心

国家镁及镁合金产品质量监督检验中心于2011年3月经国家质检总局批复建设，由河南省人民政府、鹤壁市人民政府、鹤壁市质监局三方出资建设，2013年6月中心获得中国合格评定国家认可委员会“三合一”资质认定证书并投入使用，是全国目前镁及镁合金领域唯一的国家级质检中心。国家镁质检中心检测大楼占地74亩，总投资5328万元，建筑规模14129㎡，实验室面积3000㎡。中心拥有一支高学历和高技术职称的专业技术人才队伍，现有博士1名，硕士研究生4名；其中高级工程师2名，工程师10名，外聘3名国内镁行业知名专家作为中心的技术顾问，形成结构合理、专业互补、技术精湛的检验、研发人才团队。中心配备大型检验仪器设备53台，仪器设备总值1200万元。国家镁质检中心具备开展42种产品、110个认证参数、142个检验方法的检验能力，所检测的产品覆盖了镁及镁合金产业的整个链条。出具的检测报告得到国际上不同国家的54个实验室认可机构的承认。中心先后与重庆大学国家镁合金材料工程技术研究中心共建了国家镁工程中心鹤壁研发中心，与郑州大学研究生学院共建了研究生创新实践基地和河南省先进镁合金重点实验室，筹建了河南省镁及镁合金标准化技术委员会，并搭建了河南省镁产业技术创新平台，通过检验检测、科技攻关、标准制定、人员培训等服务方式为我省金属镁企业提供多元化技术服务，为我省镁产业转型升级提供技术支撑。

1.3主要工作过程和团体标准主要起草人及其所做工作

2018年9月承担《可降解镁合金及植入器械标准化和审评指南研究》的国家重点研发项目开始，郑州大学河南省先进镁合金重点实验室就着手准备《可降解医用镁合金毛细管材标准》。并且联合上海交通大学、江苏沣沅医疗器械有限公司、沪创医疗科技（上海）有限公司、国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心的专家和相关工作人员成立了标准制定小组，积极筹备定期汇报，先后确定了本标准的技术要求、检验方法等内容。在郑州大学河南省先进镁合金重点实验室进行初步试验。于2019年4月完成《可降解医用镁合金毛细管材标准》的草稿案，经过多方讨论与2019年7月正式完成《可降解医用镁合金毛细管材标准》的送审稿。在申请立项成功后于2019年11月编写结束《可降解医用镁合金毛细管材标准》的征求意见材料。

主要起草人关绍康为《可降解医用镁合金毛细管》标准制定小组组长，负责标准起草小组会议召集，工作计划制定、调研工作组织实施，综合研究及具体任务分解等工作；主要起草人朱世杰，现任郑州大学材料科学与工程学院教授，主要负责本标准的起草、资料收集整理、以及对提供样品的检测数据分析等工作；上海交通大学、江苏沣沅医疗器械有限公司、沪创医疗科技（上海）有限公司、国家镁及镁合金产品质量监督检验中心负责标准修改，提供相应规格样品及检测数据。

2、确定学会团体标准主要技术内容的论据

2.1可降解医用镁合金毛细管判定指标的确定

根据所查阅到的国内外相关资料，血管支架用可降解医用镁合金微细管材一般要求外径在1.5mm-6.0mm，壁厚在0.08mm-0.20mm之间的管材。

2.2产品分类（牌号、状态和标记）的确定

依据所查阅的国内外相关资料，给出可降解镁合金毛细管所涉及的合金牌号和状态，并列表给出（如表1所示）。其中包括郑州大学自主研发的ZDBM系列合金中的ZE21B（Mg-Zn-Y-Nd）；上海交通大学轻合金精密成型国家工程研究中心自行研发的EZ20M（Mg-Nd-Zn-Zr）合金。并指出“若有除此之外的需求，双方协商并在订货单（或合同）中注明”，以满足多种需求和未来的发展需求。标记示例则参考YS/T 495《镁合金热挤压管材》编制。

表1 毛细管材合金牌号、供应状态和规格

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 合金牌号 | 供应状态 | 规格/mm | | |
| 外径 | 壁厚 | 长度 |
| WE43 | 热挤压、冷拉拔 | ≤6 | ≤0.20 | ≥500 |
| 热挤压、热拉拔 |
| EZ20M | 热挤压、冷轧、冷拉拔 |
| ZE20B | 热挤压、冷拉拔 |
| 热挤压、热拉拔 |
| ZE20C | 热挤压、冷拉拔 |
| 热挤压、热拉拔 |
| ZK60 | 热挤压 |
| 1. 需要其他牌号或状态的毛细管材时，可供需双方协商。 | | | | |

2.3化学成分的确定

依据所查阅的国内外相关资料，标准中规定了EZ20M、WE43、ZE20B、ZK60牌号合金的化学成分（如表2所示），规定了其他杂质的单个质量分数和合计质量分数。其中ZK60的化学成分规定跟GB/T 5153变形镁及镁合金牌号和化学成分保持一致。EZ20M的化学成分来自于上海交通大学自主研发的JDBM系列合金，ZE20B的化学成分来自郑州大学自主研发的ZDBM系列合金。关于WE43的合金成分采用了ASTM B107/B107M镁合金挤压棒材，型材，管材和线材的标准规范中WE43C的化学成分，这个成分的WE43合金不含有Li，有更好的生物相容性。

并规定了“其他单个杂质”元素是指在表2表头中列出了元素符号，但在表2中却未规定极限数值含量的元素。表2表头中未列出元素符号的单项杂质元素含并大于0.010%时，应计入杂质总和，但供方可不做常规分析。对于表2中未规定的其他杂质元素含量，如需方有特殊要求时，可由供应双方另行协议。分析数值的判定采用修约比较法，数值修约按GB/T 8170数字修约规则的有关规定进行。修约数位与表2中所列极限值数位一致。

表2毛细管材化学成分

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 合金牌号 | 化学成分（质量分数%） | | | | | | | | | | | 其他元素 | |
| Mg | Zn | Mn | Y | Nd | Zr |  | Si | Fe | Cu | Ni | 单个 | 总计 |
| WE43C | 余量 | 0.02 | 0.03 | 3.70-4.30 | 2.00-2.50 | 0.40-1.00 | 其他重稀土元素0.30-1.00 | - | ≤0.01 | ≤0.02 | ≤0.002 | ≤0.01 | - |
| EZ20M | 余量 | 0.18-0.22 | - | - | 2.00-2.50 | 0.40-0.60 | -- | - | - | - | - | - | - |
| ZE20B | 余量 | 1.50-2.50 | - | 0.23-0.69 | 0.50-1.50 | - | - | ≤  0.01 | ≤  0.003 | ≤  0.003 | ≤  0.003 | ≤  0.01 | ≤  0.10 |
| ZE20C | 余量 | 1.50-2.50 | - | 0.23-0.69 | 0.50-1.50 | 0.30-0.70 | - | ≤  0.01 | ≤  0.003 | ≤  0.003 | ≤  0.003 | ≤  0.01 | ≤  0.10 |
| ZK60 | 余量 | 4.8-6.2 | - | - | - | ≥0.45 | - | - | - | - | - | - | ≤0.30 |

2.4尺寸允许偏差的确定

可降解镁合金毛细管材属于高精度产品对尺寸的要求较高，特别是对管材的壁厚的要求。此外可降解镁合金毛细管材是制作可降解镁合金血管支架的前一步，所以对于管材的直线度也有要求，只有直线度好的管材才能切割出质量合格的支架。

2.4.1毛细管材壁厚偏差

毛细管材的壁厚允许偏差为±4%。

2.4.2毛细管材壁厚均匀性

毛细管材的壁厚偏差应满足以下公式：

 (1)

式中：---壁厚平均值mm；

---最大壁厚值mm；

---最小壁厚值mm。

2.4.3毛细管材不圆度

在毛细管材同一横截面处测量的最大外径和最小外径的差值应不大于0.01mm。

2.4.4毛细管的直线度的确定

依据查阅的文献中提到血管支架用毛细管材的直线度应该满足“毛细管的直线度在长度方向的任意部位应不大于0.3mm/m。”

2.5室温力学性能的确定

依据查阅国内外相关资料，给出可降解镁合金毛细管所涉及的合金牌号和状态的室温力学性能，并列表给出（如表3所示）。

可降解镁合金毛细管材是由可降解镁合金挤压拉拔而成，抗拉强度、屈服强度和伸长率这三个指标是衡量管材合金力学性能通用的指标；国内外相关资料给出的可降解镁合金毛细管材各种合金牌号和状态的室温力学性能指标都含有抗拉强度、屈服强度、伸长率三个指标；行业标准YS/T 495《镁合金热挤压管材》中规定的镁及镁合金板材的室温力学性能指标亦为抗拉强度、屈服强度、伸长率；在ASTM B107《镁合金挤压棒、型、管和线材》中力学性能指标也是采用抗拉强度、屈服强度、断后伸长率来表征。综合以上情况，结合客户要求，确定本标准的力学性能指标为：抗拉强度、屈服强度、断后伸长率。

表3 毛细管材室温力学性能

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 牌号 | 状态 | 管材壁厚/mm | 抗拉强度Rm/MPa（不小于） | 屈服强度Rp0.2/MPa  （不小于） | 伸长率/%  （不小于） |
| WE43C | 热挤压、冷拉拔 | ≤0.20 | 210 | 120 | 20 |
| 热挤压、热拉拔 |
| EZ20M | 热挤压、冷轧、冷拉拔 | 220 | 180 | 20 |
| ZE20B | 热挤压、冷拉拔 | 260 | 160 | 20 |
| 热挤压、热拉拔 |
| ZE20C | 热挤压、冷拉拔 | 260 | 160 | 20 |
| 热挤压、热拉拔 |
| ZK60 | 热挤压 | 220 | 180 | 15 |
| 1. 其他牌号或状态的管材室温力学性能由供需双方商定，并在合同中注明。 | | | | | |

2.6腐蚀降解速率及降解模式的确定

可降解镁合金用于生物医疗方面最大的特点就是可降解性能即腐蚀性能，用于血管支架的可降解镁合金毛细管材要求可以在人体中实现其降解又要求能在血管中能支撑一段时间改善血管狭窄等问题。动物模型体内植入试验既能有效地反映镁合金真实环境下的腐蚀行为，临床前动物模型试验周期较长，且成本较高，仅以此来作为研究植入材料的性能参数显然难以满足实际要求。尤其对于镁合金而言，在已知具备良好的生物相容性和力学性能的基础上，体外模拟生理液环境下的腐蚀试验常用来定性研究镁合金的耐蚀性能。其中浸泡试验和电化学试验是分析镁合金腐蚀行为的两种重要形式。同时，依据所查阅到的国内外资料在研究可降解镁合金毛细管的腐蚀速率时，普遍使用在电化学实验中和浸泡实验所计算的腐蚀速率来衡量其腐蚀性能。并且可降解镁合金毛细管最终要服务于血管支架，在GB/T 16886.15 医疗器械生物学评价 中规定了金属材料医疗器械的腐蚀性能要通过电化学实验和浸泡实验的结果得出。

综合以上情况，本标准规定毛细管的腐蚀性能要从电化学腐蚀速率、浸泡实验所得的腐蚀速率和降解模式来评价。可降解镁合金热挤压棒材的腐蚀速率和降解模式应符合表5规定。由GB/T 10123金属和合金的腐蚀基本术语和定义规定均匀腐蚀是指金属表面几乎已相同速度进行的全面腐蚀。全面腐蚀是指暴露于腐蚀环境中的整个金属表面进行的腐蚀。在适用于可降解镁合金时，可将均匀降解看做是均匀腐蚀。进行降解速率实验时腐蚀环境选择在模拟体液（SBF）或人工血浆中恒温37℃。

表4毛细管材降解速率和降解模式

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 合金牌号 | 腐蚀降解速率mm/year | 降解模式 |
| WE43C | ≤0.35 | 均匀降解 |
| EZ20M | ≤0.35 | 均匀降解 |
| ZE20B | ≤0.35 | 均匀降解 |
| ZE20C | ≤0.35 | 均匀降解 |
| ZK60 | ≤0.35 | 均匀降解 |

2.7表面质量的确定

表面质量的规定参考YS/T 495 镁合金热挤压管材，以保持标准的统一性和系统性。并且取消了“管材表面应进行氧化处理，其氧化层应完好，不露基体金属，不脱落，或其他方式进行保护。”的规定。这是由于可降解镁合金毛细管是生产血管支架的前一步，最终是要植入体内使用，镁合金有表面生物相容性差等缺点，各大研究机构都在研究镁合金表面改性，改性技术多种多样，所以本标准对管材表面氧化层不做规定。具体规定如下：

毛细管材表面应光滑、清洁，不允许有裂纹、拉拔痕、针孔、起皮、气泡、分层，腐蚀斑点和各种压入物，毛细管材端头的外围应清洁、无毛刺。

毛细管材表面允许不超负偏差的碰伤和压陷以及不超过负偏差之半的点状粗糙、划伤和个别擦伤。

所有允许缺陷的总面积在不超过其所在表面的4%。

毛细管材表面允许有轻微挤压痕，其深度不得超过0.05mm。

2.8低倍组织的确定

与YS/T 495 镁合金热挤压管材保持一致规定“可降解镁合金毛细管的低倍组织里不允许有裂纹、分层、气孔、缩尾等破坏金属连续性缺陷。”

2.9显微组织的确定

根据所查阅的国内外文献可降解镁合金毛细管的晶粒尺寸应不小于8级，晶粒大小均匀其他没有规定的要求按照GB/T 4296 变形镁合金显微组织检验方法的规定进行。

2.10生物相容性的确定

材料的生物相容性包括组织相容性和血液相容性，可降解医用毛细管材主要用于制造血管支架，直接接触血液用于心血管系统,主要考察材料与血液的相互作用,即血液相容性。目前对生物材料血液相容性的评价研究通常以动态凝血时间、溶血率、体外动态血小板血栓形成和生物材料表面粘附的血小板数量等为主要评价指标。可降解医用镁合金毛细管材的生物相容性符合表5规定。可降解医用镁合金的生物相容性实验方法没有现行的国家标准和行业标准， GB-T16886.4医疗器械生物学评价第4部分与血液相互作用试验选择的标准实施规程和相关企业标准规定的方法进行。

表5毛细管材生物相容性

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 指标 | 动态凝血时间 | 溶血率 | 体外动态血小板血栓 | 粘附血小板数量 |
| 要求 | 试验结果与参照品相比在统计学上应无显著性差异 | ≤5% | 试验结果与参照品相比在统计学上应无显著性差异 | 试验结果与参照品相比在统计学上应无显著性差异 |

2.11细胞毒性的确定

细胞毒性试验是一项在离体状态下进行的体外试验，其实验周期相对较短，对毒性物质有较大的敏感性，能低价快速地筛选批量样品，能对实验结果进行定量分析，且具有试验重复性好、操作相对简单、试验方法易标准化、可减少不必要的动物实验等优点，已成为生物材料临床前安全性评价的首选和必选项目。测试方法按照GB/T 16886.5医疗器械生物学评价　第5部分：体外细胞毒性试验规定的方法进行。实验结果符合表6规定。

表6细胞毒性

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 指标 | 浸提液实验 | 直接接触实验 | 间接接触实验（琼脂扩散法） |
| 要求 | 细胞存活率≥70% | 细胞毒性计分为0 | 细胞毒性计分为0 |

2.12质量检测

2. 12.1化学成分检测

毛细管材的化学成分分析方法应符合GB/T 13748(所有部分) 镁及镁合金化学分析方法规定。

2. 12.2尺寸检测方法

毛细管材的尺寸较小所以尺寸检查使用精度不低于0.01mm的量具进行测量。

壁厚均匀性检验要求用显微镜进行壁厚测量，沿周长一周测量30个位点，测量线应保证在直径上，测量线两端垂直线应分别和内外表面相切。求出30个壁厚的平均值即为平均壁厚（tavg），其中最大的壁厚为壁厚最大值（tmax），最小值为壁厚最小值（tmin）。

不圆度用显微镜观察测量试样同一截面的30处外径的长度，计算外径最大值和外径最小值之差。

毛细管材直线度检测方法为将其置于平台上，借自重达到稳定时，毛细管材与平面最大间距（h1），除以毛细管材长度（L）得到的商即为“平均每米长的直线度”。

2. 12.3室温拉伸力学性能检测方法

毛细管的室温拉伸力学性能按GB/T 228.1金属材料 拉伸试验 第一部分：室温试验方法规定进行。

2. 12.4腐蚀速率及降解模式检测方法

毛由GB/T 10123规定腐蚀速率可以采取单位时间内腐蚀深度的变化表示。由GB/T 16886.15规定选择的腐蚀介质为人工血浆或者pH为7.4（±0.02）的SBF溶液。试样制备见标准附录B腐蚀速率的测试试样制备方法。

测试方法1: 浸泡实验按照GB/T 16886.15规定进行。试验结束后采用管道表面腐蚀坑深度测试仪进行腐蚀深度测量，腐蚀深度定为试样上最深的腐蚀坑的深度。

测试方法2：电化学测试方法按照GB/T 24196进行，试样制备见附录B。数据处理按照ASTM G102进行。具体如下：

 （2）

式中：CR---腐蚀速率mm/year；

K1---3.27×10-3mm g/μA cm year；

*i*cor---腐蚀电流密度μA/cm2；

EW---当量g-1；

ρ---合金密度g/cm3。

在式1中EW的计算根据ASTM G102进行。具体如下：

 （3）

式中：ni---i元素在合金中的价；

fi---i元素的质量分数；

Wi---i元素的原子量。

降解模式的确定将腐蚀后的试样在显微镜下观察表面的腐蚀形貌。

2.12.5表面质量检测方法

毛细管材的表面质量与YS/T 495 镁合金热挤压管材保持一致规定：目视法检查，对不能确定深度的缺陷可以修磨，必须保证修磨后的毛细管尺寸不超出允许偏差 。

2.12.6　低倍组织检测方法

毛细管材的低倍组织与YS/T 495 镁合金热挤压管材保持一致规定：低倍组织检验按GB/T 4297变形镁合金低倍组织检验方法的规定进行。

2.12.7　显微组织检测方法

毛细管材的显微组织与YS/T 495 镁合金热挤压管材保持一致规定：按GB/T 4296变形镁合金显微组织检验方法的规定进行。晶粒度按GB/T 6394的规定进行。

2.12.8 生物相容性检测方法

毛细管材的生物相容性测试方法按照B/T 16886.4医疗器械生物学评价 第4部分：与血液相互作用试验选择的规定进行。

2.12.9 细胞毒性检测方法

毛细管材的细胞毒性检测方法按照GB/T 16886.5医疗器械生物学评价　第5部分：体外细胞毒性试验规定的方法进行。

2.13 检验规则

2.13.1检查与验收

毛细管材的检测与验收与YS/T 495 镁合金热挤压管材保持一致。

2.13.2　组批

与YS/T 495 镁合金热挤压管材保持一致规定：毛细管材应成批提交验收，每批应由同一熔次、同一状态、同一牌号、同一规格、同一热处理炉次、同一挤压、同一拉拔批次组成。2.13.3　检验项目

与YS/T 495 镁合金热挤压管材保持一致规定，并加入腐蚀降解速率和降解模式的检验：每批产品出厂前应进行力学性能、尺寸偏差、表面质量、低倍组织、显微组织、腐蚀降解速率、降解模式、生物相容性和细胞毒性的检验。

2.13.4取样

可降解镁合金毛细管材的取样标准在YS/T 495 镁合金热挤压管材基础上加入腐蚀试样、生物相容性和细胞毒性的取样标准，如表7所示。试样

表7取样标准

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 检查项目 | 取样规定 | 要求的章条号 | 检验的章条号 |
| 化学成分 | 按GB/T 17432 | 4.2 | 5.1 |
| 尺寸偏差 | 逐根检验 | 4.3 | 5.2 |
| 室温力学性能 | 试样选取符合GB/T228.1 每批取2根，于每根挤压前端切取 1个试样 | 4.4 | 5.3 |
| 腐蚀降解速率及降解模式 | 毛细管材的任意位置 | 4.5 | 5.4 |
| 表面质量 | 逐根检查 | 4.6 | 5.5 |
| 低倍组织 | 横向截取毛细管材任意位置 | 4.7 | 5.6 |
| 显微组织 | 纵向截取毛细管材任意位置 | 4.8 | 5.7 |
| 生物相容性 | 按GB/T 16886.12 | 4.9 | 5.8 |
| 细胞毒性 | 按GB/T 16886.12 | 4.10 | 5.9 |

2.13.5检验结果的判定

可降解镁合金毛细管的检验结果与判定与YS/T 495 镁合金热挤压管材保持一致的基础上，增加了腐蚀性能、腐蚀模式、生物相容性、细胞毒性的判定。

2.14标志、包装、运输和贮存

可降解镁合金毛细管的标志、包装、运输和贮存与YS/T 495 镁合金热挤压管材保持一致。

2.15合同内容

可降解镁合金毛细管的合同内容与YS/T 495 镁合金热挤压管材保持一致。

3、主要试验（验证）的分析、综述报告、技术经济论证、预期的经济效果

3.1主要试验（验证）的分析和综述报告

本标准拟采用的主要试验（验证）的分析包括毛细管材的外径、长度及直线度、壁厚及均匀度、化学成分、室温力学性能、腐蚀速率和降解模式、表面质量、低倍组织、显微组织、生物相容性、细胞毒性进行分析。

3.1．1试验设备

以下试验为确保准确至少设置3个平行样。

化学成分分析：按照GB/T 13748(所有部分) 镁及镁合金化学分析方法进行成分分析，所用试验设备按标准进行。如毛细管中Zn含量的测定，根据合同表明的含量在标准中选择合适的测量方法火焰原子吸收光谱法或PAN分光光度法进行测量；使用ICP-AES法进行各元素含量测定。

尺寸允许偏差：测量工具精度不低于0.01mm，如使用千分尺。测量壁厚均匀性时应在显微镜下进行观察，测量壁厚。

室温力学性能：选择万能试验机进行拉伸试验，拉伸速度为1mm/min。

腐蚀速率和降解模式：

采用方法1，使用仪器为恒温水浴锅和管道表面腐蚀坑深度测试仪。每单位暴露面积（1cm2）使用40ml腐蚀液（SBF或人工血浆），并将盛有腐蚀液和试样的封口烧杯放置在37℃的恒温水浴锅内，腐蚀结束后将试样取出。用200g/LCrO3+10g/LAgNO3的铬酸溶液清洗3-5s，然后再用去离子水和无水乙醇依次清洗干净。之后进行测试。

采用方法2，使用仪器为电化学工作站。

降解模式确定是将腐蚀过的试样在显微镜下观察表面。

低倍组织、显微组织采用的仪器有抛光机和显微镜。

显微组织：根据GB/T 4296变形镁合金显微组织检验方法并且结合医用毛细管的特点选择以下的试验方法：采用小型砂轮切割机切取待分析管材的纵截面和横截面试样，然后进行镶样。在100#、200#、400#、600#和水磨800#SiC砂纸上依次磨制金相试样，最后使用W0.25粒度的金刚石喷雾抛光剂抛光。抛光后的试样采用酒精擦洗、吹风机吹干。采用苦味酸溶液作为侵蚀剂，边侵蚀边擦拭，擦拭次数为5-25次，时间为2s-10s。苦味酸溶液的配比如表8所示。腐蚀后的试样应快速的在流动的水中冲洗2-3min，边冲洗边转动，用无水乙醇冲洗并吹干，在光学显微镜下观察样品金相组织。

表8

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 无水乙醇 | 苦味酸 | 乙酸 | 水 |
| 70ml | 2.1g | 10ml | 20ml |

生物相容性：

（1）溶血率：将试样置于离心管中，并在离心管中注入10ml的生理盐水，置于37 ℃恒温箱中培养30min，在培养过程中对新鲜人体血液进行稀释：在血液中加入3.8wt%的柠檬酸钠（抗凝血），然后加入生理盐水进行稀释，稀释比例为4:5。将稀释好的血液加入培养好的离心管中，每个加入0.2ml，继续置于37 ℃恒温箱中培养60min。随后将试样从离心管取出，将离心管中的溶液以3000 r/min的速度离心5min，用滴管取上清液移至比色皿中，并以生理盐水为阴性对照组，去离子水为阳性对照组，在545nm波长下用酶标仪监测每组的吸光度（A）。试样溶血率由阳性吸光度、阴性吸光度和样品吸光度共同决定。

Hemolysis=（Dt-Dnc）/(Dpc-Dnc) ×100% （4）

式中：Dt为试样吸光度；

Dnc为阴性吸光度；

Dpc为阳性吸光度。

（2）血小板粘附：新鲜抗凝人血(实验人员自愿捐献)，血液在离心机中以1000 r/min的速度离心10 min，取上层可得富集血小板的血浆（PRP）。将镁基体和2.3中制备的四组镁合金涂层试样各3个平行样置于24孔板中，移取20μLPRP置于各样品表面，随后置于37 ℃恒温箱中培养60min，用生理盐水洗去表面不粘附的血小板后置于0.5%的戊二醛中固定60 min，将固定后的试样依次用梯度为25%、50%、75%、100%的乙醇溶液脱水，每次脱水时间为10 min；待试样完全干燥，在试样表面喷金后用扫描电子显微镜观察表面血小板的粘附数量和形态。

细胞毒性：浸提液试验和间接接触实验（琼脂扩散法）按照GB/T 16886.5 医疗器械生物学评价　第5部分：体外细胞毒性试验的规定进行。

3.1.2综述报告

（1）ZE20B试验报告

ZE20B可降解镁合金毛细管的外径在2-4mm壁厚在0.12-0.2之间，试验的毛细管尺寸外径在2-3mm之间壁厚在0.2-0.13之间，变形量在11.3-21.1之间。

显微组织：平均晶粒尺寸在3μm-5μm之间，图1是成品毛细管的显微组织。

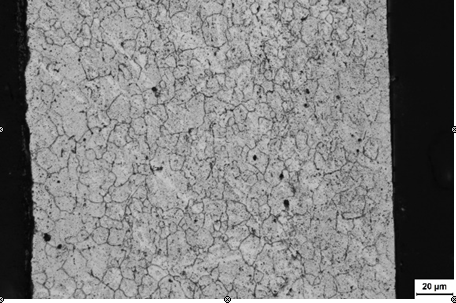


图1 ZE20B毛细管材的显微组织

尺寸偏差和壁厚均匀性：经测量壁厚相对误差低于平均壁厚的5%。图2为成品毛细管的横截面。



图2 成品横截面

表面质量：图3是成品毛细管表面质量图，管材表面光洁，壁厚均匀，管材长度极具优势。

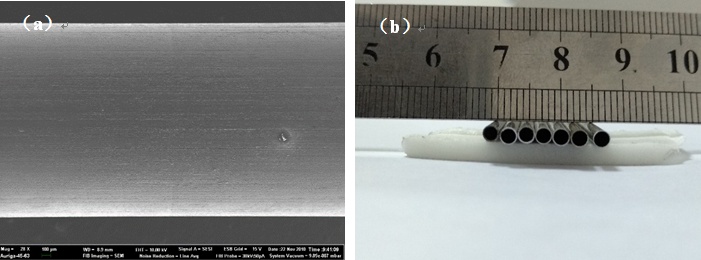


图3 成品毛细管材的表面质量

室温力学性能：ZE20B毛细管的室温力学性能可以达到屈服强度234±5MPa、抗拉强度290±10MPa和断后延伸率21.1±0.5%。

腐蚀性能和降解模式：成品毛细管在电化学测试下的腐蚀电流密度为5.65×10-04 A•cm-2，失重实验测试结果为0.6-0.93 mg/(cm2·h)之间。

3.2技术经济论证、预期的经济效果

根据由国家心血管病中心组织编撰的《中国心血管病报告2018》显示，我国心脑血管病患病率及死亡率仍处于上升阶段。推算心血管病现患人数2.9亿，心血管病死亡率仍居首位。面对不断增加的心血管患病人数，亟需一种快速而有效的治疗方式，介入治疗以其创伤小、疗效显著、恢复快等优点，受到广大临床医生和患者的青睐。2017年大陆地区冠心病介入治疗总例数较2016年增长13%，冠脉介入治疗平均置入支架1.47枚，冠脉介入术后患者死亡率稳定在较低水平（0.23%）。可以预见越来越多的心血管病患者将选择介入治疗，对血管支架的需求日益增加。对于血管支架的研究，经历了第一代裸金属支架和第二代药物洗脱支架后，第三代的可降解支架以其独特的性能成为热点，其中以可降解镁合金血管支架为代表。德国Biotronik公司自2003年研制出第一款WE43镁合金全降解冠脉血管支架的动物及临床实验结果以来，镁合金血管支架经历了裸支架（AMS-1）到紫杉醇药物洗脱支架（DREAMS 1G）、再到雷帕霉素药物洗脱支架（DREAMS 2G）不同阶段。柳叶刀杂志分别于2007、2013、2016年跟踪报道了其三代全降解镁合金血管支架植入冠状动脉开展的临床研究结果，证实了全降解镁合金血管支架的生物安全性和有效性，DREAMS 2G（Magmaris）支架已于2016年获CE认证，确立了第4代血管支架的国际认可度。制造可降解镁合金血管支架用毛细管材已然成为各大研究机构的重大探索项目。

我国在全降解镁合金材料及血管支架领域的研究处于世界先进行列，郑州大学、上海交通大学、北京大学、中科院金属研究所等单位在全降解镁合金支架材料、加工及体内外降解等方面取得了令人瞩目的研究成果，但仍处于临床前的研究阶段。郑州大学和上海交通大学针对血管支架的性能要求，开发了血管支架专用镁合金：Mg-Zn-Y-Nd合金（ZDBM）和Mg-Nd-Zn-Zr(JDBM)合金，并对镁合金及其血管支架开展了一系列体内外试验研究。挤压态的Mg-Zn-Y-Nd合金在模拟体液中的耐腐蚀性能优于WE43、AE21合金，抗拉强度达到292MPa、伸长率为21%，具有优异的综合力学性能；Mg-Zn-Y-Nd合金血管支架经植入猪的体内6个月后，血管通畅性和内皮化情况良好，平滑肌增生较少，炎症反应不明显。JDBM合金支架径向支撑力超过WE43支架水平，显示在人工血浆和动物体内良好的均匀降解特性。

郑州大学河南省先进镁合金重点实验室在可降解镁合金毛细管材的制造上潜心研究数年，在自主研发的Mg-Zn-Y-Nd些列合金（ZDBM）可降解镁合金及其医用毛细管材的生产、加工、表征工艺上收获颇多；上海交通大学轻合金精密成型国家工程研究中心在其自行研发的Mg-Nd-Zn-Zr（JDBM）系列合金及毛细管材加工技术上开展了多年的研究工作，苏州奥芮济医疗科技有限公司在纯镁及镁合金医用管材的加工技术研究与开发。同样国内很多机构在AZ31、AZ61、WE43、ZK60等镁合金毛细管材的制造上做了很多工作。可降解镁合金及其血管支架用毛细管材可用于冠脉支架等各类血管支架、神经导管等各类导管，越来越多的学者在可降解镁合金医用毛细管材的研究与开发上投入很多的精力。目前国内国外尚无可降解镁合金毛细管材标准，可降解镁合金作为一种新型生物材料和工业所应用的结构材料类镁合金有很大的区别，而且镁合金的可降解性应用于传统的生物材料标准也不在适用。为了引导可降解镁合金毛细管材行业快速发展，解决无标可依，导致产品的性能评价方法及质量评价出现差异，市场不规范的问题，可降解镁合金毛细管材的产品技术标准亟待制定。

4、采用国际标准的程度及水平的简要说明

目前没有《可降解镁合金毛细管材》国际标准。

5、与有关的现行法律、法规和强制性标准的关系

本标准的要求与现行法律、法规、规章和强制性标准的关系不矛盾、不冲突，其相互关系协调、融合、妥洽。

6、重大分歧意见的处理经过和依据

无

7、其他应予说明的事项

无