



# 中华人民共和国医药行业标准

YY/T XXXX.1—XXXX

## 医疗器械血栓形成试验 第1部分：犬体内 血栓形成试验

Test method for thrombogenicity study —Part 1: Thrombogenicity study in dogs in  
vascular

点击此处添加与国际标准一致性程度的标识

征求意见稿

2019.7.5

在提交反馈意见时，请将你所知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

XXXX-XX-XX 发布

XXXX-XX-XX 实施

国家药品监督管理局发布

# 前 言

YY/T XXXX《医疗器械血栓形成试验》，分为以下部分：

—第1部分：犬体内血栓形成试验；

—第2部分：体外血栓形成试验。

本部分为YY/T XXXX的第1部分。

本部分按GB/T 1.1-2009给出的规则起草。

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这些专利的责任。

本部分由国家药品监督管理局提出。

本部分由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会(SAC/TC248)归口。

本部分起草单位：。

本部分主要起草人：。

征求意见稿

## 引 言

对医疗器械的血栓形成评价可以采用体内、半体内和体外试验进行。血管补片、血管内导管、血管移植物、血管支架、瓣膜环、心脏瓣膜和辅助循环器械等与循环血液接触的医疗器械进行血液相容性评价时，需要对其体内血栓形成情况进行评价。YY/T XXXX 的本部分是犬体内血栓形成试验的具体试验方法，可作为 GB/T 16886.4 中医疗器械/材料血栓形成试验的补充。

征求意见稿

# 医疗器械血栓形成试验 第1部分：犬体内血栓形成试验

## 1 范围

YY/T XXXX的本部分规定了对医疗器械/材料血液相容性评价时，采用犬进行体内血栓形成试验的具体试验方法，适用于对医疗器械/材料是否引起体内血栓形成进行评价。

## 2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是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 16886.1 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 16886.4 医疗器械生物学评价第4部分：与血液相互作用试验选择

## 3 术语和定义

GB/T16886.1、GB/T 16886.4 界定的术语和定义适用于本文件。

## 4 试验原理

血栓一般发生在体内或半体内，当医疗器械/材料与入血接触后，材料表面如引起血浆蛋白如白蛋白粘附，粘附的蛋白层会激活凝血通路和引起血小板的粘附，分别形成纤维蛋白和血小板血栓，二者又会互相促进，最后形成附壁血栓。因此，将医疗器械/材料通过合适的程序植入体内，放置一定时间后，观察器械/材料表面、植入部位、远端脏器血栓形成情况，可以综合反应医疗器械/材料对血液中蛋白的粘附，激活凝血通路和引起血小板粘附的情况，从而判断医疗器械/材料是否具有抗血栓性。

## 5 试验动物

本试验选择的动物种属为犬，比格犬是优先推荐的品系，雌雄不限。推荐至少2只试验动物。宜根据试验样品的大小选择适宜的试验动物，一般原则是尽量选择较大的动物，以减小因动物血管与试验样品不匹配而造成的试验误差。所有的动物试验宜在符合实验动物福利全部适用法规的实验室内进行试验。

注：血管内植入时，推荐植入物的横截面积占据血管腔的50%以下。根据样品尺寸、动物解剖学特点对选择其他体型较大的动物的适宜性进行说明。

## 6 主要仪器和试验器具

- 6.1 电子天平。
- 6.2 呼吸麻醉机及配件。
- 6.3 监护仪。
- 6.4 X线或造影设备（可选择）及配件。
- 6.5 彩色多普勒超声（可选择）及配件。

6.6 灭菌手术器械（手术剪、手术刀、止血钳、血管夹等）。

## 7 主要试剂和耗材

7.1 麻醉剂：戊巴比妥钠、硫喷妥钠或水合氯醛或其他适用于犬的麻醉剂。

7.2 0.9%氯化钠注射液。

7.3 肝素钠。

7.4 造影剂（可选择）。

7.5 穿刺和导引器械。

7.6 缝线（缝合血管和皮肤）。

7.7 75%酒精和碘伏。

## 8 样品制备

试验时确保临床上接触血液的所有器械部件被全面评价。仔细阅读产品使用说明书，了解被测样品的临床使用过程，选择合适的部件作为检测对象。植入之前可根据产品临床使用对产品进行预处理，如用0.9%氯化钠注射液进行冲洗等。为了确保试验样品与血液的充分接触，血管内植入样品宜选择长度为15cm的试验样品和对照。根据器械的形状结构，可能需要创建定制的器械以减少部件长度，同时保持与完整器械相同的材料比例，如需要可将器械细分为多个试验样本进行试验。

## 9 试验对照

试验宜设置适宜的对照组，推荐选择合法上市的对照器械，其设计类似、材料类似，且在临床长期使用过程中已被确认为安全。对照在几何形状、直径、长度、表面状态等影响试验结果的因素方面要尽可能保持一致。

## 10 植入相关指标选择

### 10.1 植入部位选择

根据临床使用部位选择合适的植入部位，可选择犬血管，也可选择模拟临床使用的方法进行试验。如人工血管可模拟临床使用将血管缝合于剪断的血管两端，评价人工血管内部血栓形成情况，瓣膜环、心脏瓣膜和辅助循环器械模拟临床使用后评价相关指标。

图1为犬血管内血栓试验最常使用的植入部位。一般认为静脉植入是比较差的情况，更容易形成血栓，如产品应用于动脉可选择植入动脉进行试验。图2为犬血管内内血栓次常使用的植入部位。在样品的形状和尺寸不能植入股静脉和颈静脉完成试验的情况下，可以选择图2的部位进行试验。如腔静脉滤器可以选择图2中的1和2进行试验。

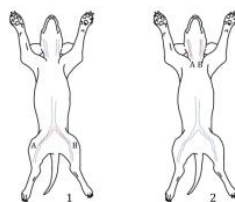


图1犬血管内血栓试验主要植入部位（1：股静脉；2：颈静脉）

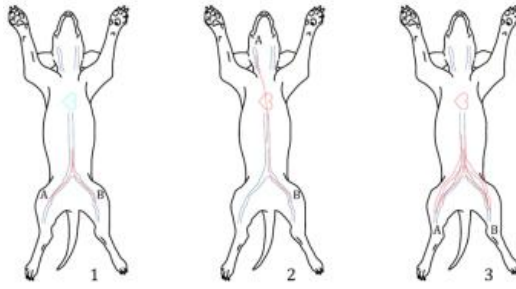


图 2 犬血管内血栓试验次常使用的植入部位

(1: 下腔静脉-下腔静脉; 2: 上腔静脉-下腔静脉; 3: 下腔静脉-腹主动脉)

## 10.2 植入时间选择

推荐的植入时间为4 h。如器械使用时间不超过4 h，可根据器械实际使用时间缩短植入时间，也可根据产品的使用时间选择更长植入时间。

## 10.3 植入程序选择

### 10.3.1 介入手术

预期血管内使用产品，以及可以使用介入手术将产品植入目标部位的产品，可以使用穿刺器械及输送器械模拟临床使用将样品或对照植入动物静脉/动脉或其他使用部位。如使用穿刺针、扩张鞘、导丝、导管等器械，则不需要切开血管。此方法与血管切开术相比对动物的损伤小，对血流的影响小，但是需要有配套的穿刺器械，且需要操作人员有熟练的技术。

### 10.3.2 血管切开术

在预期血管切开术部位切开皮肤切口，利用钝性分离暴露双侧的血管，随后在血管切开术部位缝制荷包缝合线。在荷包缝线的血管内切一纵向切口，将样品或对照沿心脏方向插入血管，1-2cm器械留在血管外。将荷包缝合线固定在植入器械的周围，将器械固定在皮下至周围组织，保持血管血流通畅。缝合皮下组织和皮肤切口。大多数的可植入血管的产品可选择此方法进行试验。

注：对于需要在体内释放的器械，可采用10.3.1和10.3.2的方法进行释放，但可能需要影像设备来确定释放的位置和程度。每个试验和对照宜同样精确地插入到每个位于相同位置的目标血管中（最佳位置为位于血管中心，且不与血管壁接触）。

### 10.3.3 外科手术

血管补片、人工血管、心脏瓣膜等不能植入血管内，也不能通过介入手术使产品到达目标部位的产品，则只能采用外科手术方式植入样品。

## 10.4 抗凝剂选择

除非器械设计成在含抗凝剂条件下应用，一般推荐不使用抗凝剂。由于抗凝剂的种类和浓度会影响血液/器械相互作用，因此对所用抗凝剂的类型和浓度予以判定。在评价与抗凝剂一起应用的器械时宜采用临床使用的抗凝剂浓度范围和/或在产品使用说明和其他适宜的文献中描述的浓度范围，同时考虑物种差异对抗凝水平的影响。

## 11 试验步骤

### 11.1 动物准备

通过静脉注射戊巴比妥钠、硫喷妥钠或水合氯醛等麻醉药品将犬诱导麻醉，将犬置于手术床上，固定四肢。如需要，可按照呼吸麻醉机和监护仪的使用程序，连接呼吸麻醉机和监护仪。剪去预手术区域的毛，用碘伏消毒。铺上盖巾，暴露手术区域。

## 11.2 植入样品

按照选择的植入程序将样品或对照植入动物体内。植入血管内的样品如有管腔，则应将留在体外的管腔口封堵，为了消除因植入位置而造成的试验偏差，试验样品和对照样品交替植入两侧的血管。

## 11.3 动物监测

手术过程中和植入样品后要注意观察试验动物的状态，其是否出现不良反应并记录。当使用抗凝剂时，推荐取静脉血测定APTT或ACT指标以监测血液抗凝状态。

## 11.4 观察指标选择

根据试验目的选择合适的观察指标，包括器械/材料表面及血管内膜表面大体分析、阻塞百分比、光学显微镜、电子显微镜观察等。

## 11.5 动物尸检

按照选择的时间将样品放置在动物体内一定时间后将试验动物安乐死。为了防止动物在安乐死的过程中和死后发生凝血，每只犬可以按50U/kg体重的比例静脉注射肝素钠溶液。5min后但不超过15min，将试验动物安乐死。试验样品和对照样品植入部位的血管、组织或其他需要观察的脏器被完全分离，并移到体外。如植入血管则将血管纵向切开，观察植入器械部分的表面以及血管内膜表面是否有血栓形成。注意避免在植入部位形成的血栓在取出时脱落。观察血栓形成的部位，拍照记录样品和对照以及血管的血栓形成情况。如需要，取相关组织进行固定，以备组织病理学检查。

## 11.6 观察结果

11.6.1 血管内植入按照表1或表2的评分方案对植入器械部分的表面以及血管内膜表面的血栓形成情况进行评分，进行大体分析。

表 1 评分方案 A

血栓形成评分描述	评分
无明显血栓形成（插入点非常小的凝块是可接受的）	0
极小血栓形成，一处	1
极小血栓形成，多处	2
明显的血栓形成， $>1/4$ 而 $\leq 1/2$ 植入物表面，血管通畅	3
明显的血栓形成， $>1/2$ 植入物表面，血管通畅	4
血管完全闭塞	5

表 2 评分方案 B

血栓形成评分描述	评分
血栓不存在或极小，如果存在，也似乎只与植入物静脉切开部位	0

相关	
血栓极小，观察到材料表面覆盖 1%至 25%	1
血栓中等，观察到材料表面覆盖 26%至 50%	2
血栓严重，观察到材料表面覆盖 51%至 75%	3
血栓广泛，材料表面覆盖 76%至 100%	4

11.6.2 除了大体分析外，也可以采用光学显微镜和电子显微镜等技术观察材料表面血栓形成情况，也可以对血管、接触器械的组织和脏器以及下游脏器进行大体检查和组织病理学检查，对其结果进行描述。

## 12 结果评价

12.1 血管内血栓形成的评分结果不进行统计学分析，试验样品和对照样品之间的差异基于评分进行评价，试验样品的评分应 $\leq$ 对照样品。同时根据产品临床使用特点综合考虑可接受的评分结果，也可综合临床前动物研究以及临床试验的结果进行评价。

12.2 对试验样品接触的血管、组织和下游脏器的组织病理学反应程度应不高于对照样品，必要时，综合临床前动物研究以及临床试验的结果进行评价。

## 13 试验报告

试验报告中宜至少给出下列信息：

- a) 供试品信息；
  - b) 对照品信息；
  - c) 供试品制备方法；
  - d) 试验动物；
  - e) 试验过程；
  - f) 结果观察；
  - g) 结果分析与评价。
-