

YY/T1477.6《接触性创面敷料性能评价用标准试验模型 第6部分：评价促创面愈合性能的动物Ⅱ型糖尿病难愈创面模型》标准编制说明

一、工作简况

1、任务来源

根据食药监办械管〔2019〕23号文《国家药监局综合司关于印发2019年医疗器械行业标准制修订项目计划的通知》确定的标准制修订工作计划，由山东省医疗器械产品质量检验中心归口，山东省医疗器械产品质量检验中心等负责制订YY/T1477.6《接触性创面敷料性能评价用标准试验模型 第6部分：评价促创面愈合性能的动物Ⅱ型糖尿病难愈创面模型》方法标准（项目编号：N2019072-JN）。

2、工作过程

在接到标准制定任务后，标准起草工作组在对国内外相关标准进行认真研究，于2018年12月召开首次视频工作组会议，召集共同验证单位确定工作组讨论稿和标准验证方案。经过前期开展的调研、验证和起草工作形成征求意见稿，于2019年7月份发出征求意见稿，向各有关单位征求意见。

3、标准体系

YY/T 1477的总标题是接触性创面敷料性能评价用标准试验模型，包括以下部分：

- 第1部分：评价抗菌活性用体外创面模型；
- 第2部分：评价促创面愈合性能的动物烫伤模型；
- 第3部分：评价液体控制性能的体外创面模型；
- 第4部分：评价创面敷料潜在粘连性的体外模型；
- 第5部分：评价止血性能的体外模型；
- 第6部分：评价促创面愈合性能的动物Ⅱ型糖尿病难愈创面模型。

本部分为YY/T 1477的第6部分。

二、标准编制原则和确定标准主要内容的依据

标准修订工作组按照GB/T 1.1—2009的规则制定本部分。

建立科学而稳定的动物Ⅱ型糖尿病难愈创面模型是实验研究的重要基础。动物Ⅱ型糖尿病难愈创面模型有助于深入研究Ⅱ型糖尿病难愈创面的发生发展机制，为进一步评价敷料的疗效提供基础资料。本部分中相关内容的解释如下：

（一）模型动物的选择

通常 db/db 小鼠有两种遗传背景选择,一种是 C57BL/6J (简称 B6), 一种是 C57BLKS/J(简称 BKS)。两种背景的小鼠虽然都在 4 周开始出现高血糖和高胰岛素, 但 B6 背景的突变小鼠会随后产生胰岛 β 细胞的代偿性增生, 提高了胰岛素水平, 从而导致 3~4 个月龄后小鼠血糖恢复正常。而在 BKS 背景下, 小鼠的高血糖表型不能恢复, 所以使用 BKS 背景的 db/db 更为合适。db/db 小鼠出生后 6 周即可出现明显的肥胖和空腹血糖增加, 饮水量、尿量增加, 8-12 周时最明显, 通常选用的实验动物为 6-8 周的 db/db 小鼠 (C57BLKS/J)。

（二）创面大小的选择

按照下式计算动物的表面积:

$$A=kW^{2/3}$$

式中:

A——表面积, 单位为平方厘米 (cm^2);

W——体重, 单位为克 (g);

K——常数, 9.1 (依据《实验动物管理与实用技术手册》)

研究表明小创面愈合过快, 尤其是对于急性创面, 导致治疗组和对照组的差异不显著。对于糖尿病小鼠, 大的创面使得各组之间的差异更加显著。同时为了避免创面过大引起系统性应激反应, 创面面积要小于体表面积的 10%, 以 5% 以下为宜。单一的大创面比总面积相同的几个小创面更适用于愈合的评估。因此, 根据以上公式, 计算出本部分标准中皮肤环钻的直径选择在 16-20mm。

（三）创面形状的选择

创面形状对于创面愈合有显著影响, 我们比较了沿脊柱方向椭圆形创面和圆形创面的愈合, 对于急性创面, 椭圆形更适宜, 但对于糖尿病创面难愈模型无显著差异。

（四）创面的保护

创面制造后, 要用纱布或其他敷料保护创面, 防止动物抓咬, 要注意避免使用不含吸水垫的透明敷贴, 防止更换时可能损伤新生的愈合组织, 医用敷贴对于创面保护性更好, 但要注意敷贴不能含任何有治疗作用的成分, 包括凡士林。

（五）创面的取样

取样时间、大小、处理方式等对于结果有显著影响。创面周围组织的带入会影响检测结果, 整块组织送去做病理切片造成取样的随机性, 因此选取创面中心

3-5mm 的组织做病理分析更有针对性，并且用制造创面时相同大小的环钻取样，确保所取样本为新生的组织为主。

（六）创面敷料的剂量

对于某些药物型敷料，大多数有量效关系，因此需要进行剂量优化。对于局部给药应以 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 计量，对于有系统作用的药物，以 mg/kg 计量，大部分药物的量效关系可以体现在创面愈合结果上，剂量过高时，组织切片中可以发现药物结晶。

（七）评价指标的选择

1. 创面大体观察：通过对创面出血情况、渗出量、创面感染等情况进行观察，可以大体判断创面愈合情况。

2. 创面愈合率：通过对创面面积进行测量和愈合率的计算，可以定量分析创面愈合情况。

3. 组织病理学观察：创伤愈合困难的原因之一就是炎细胞的迁徙受阻，所致炎细胞反应延迟，从而使得创口的收缩作用明显下降，愈合更多地依赖于胶原沉积和再上皮化过程。通过对炎症情况、胶原纤维进行分析，可以从组织学的角度更好的评价创面愈合情况。

三、主要实验（或验证）的分析、综述报告、技术经济论证，预期的经济效果。

本次验证主要是将临床较常用的两种性状的接触性创面敷料（贻贝粘蛋白和藻酸盐敷料），应用于动物 II 型糖尿病难愈创面模型，验证模型评价接触性创面敷料促进难愈创面愈合性能的可行性。经验证发现动物 II 型糖尿病难愈创面模型能很好地评价接触性创面敷料促进难愈创面愈合性能。具体见验证工作总结报告。

四、采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国际、国外同类标准水平的对比情况，或与测试的国外样品、样机的有关数据对比情况。

无。

五、与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系。

本部分与有关的现行法律、法规和强制性国家标准无冲突和交叉。

六、重大分歧意见的处理经过和依据。

无。

七、行业标准作为强制性行业标准或推荐性行业标准的建议。

该标准为方法标准，供使用者选择参考，建议作为推荐性行业标准。

八、贯彻行业标准的要求和措施建议（包括组织措施、技术措施、过渡办法等内容）

本标准给出了评价促创面愈合性能的动物Ⅱ型糖尿病难愈创面模型，适用于评价接触性创面敷料促进难愈创面愈合性能。因为标准中规定的检测方法经国内多家机构验证，并可以开展该标准中试验，建议自发布之日起12个月开始实施。标准发布后，秘书处挂靠单位——山东中心将在标准实施日期前采用在网页上开辟该标准宣贯专栏、公布标准宣贯资料、召开标准宣贯会等形式对该标准的技术内容进行宣贯。

九、废止现行有关标准的建议。

无。

十、其他应予说明的事项。

无。

标准起草工作组

2019年7月