

YY/T XXXX 《医疗器械凝血试验方法》标准编制说明

一、工作简况

（一）任务来源

根据药监综械注〔2022〕47号文《国家药监局综合司关于印发2022年医疗器械行业标准制修订计划项目的通知》的安排，由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会归口，山东省医疗器械和药品包装检验研究院、广东省医疗器械质量监督检验所、江苏省医疗器械检验所、深圳市药品检验研究院（深圳市医疗器械检测中心）负责制定YY/T XXXX《医疗器械凝血试验方法》，任务编号：N2022074-T-jn。

（二）工作过程

计划下达后，秘书处协同标准起草单位成立了标准起草工作组。在前期预研工作的基础上，2022年3月，经起草小组讨论，形成标准草案稿并确定验证方案。标准起草小组对标准草案稿进行验证并形成验证报告，在分析验证结果和对标准内容进行充分讨论后，于2022年7月份形成了征求意见稿。

二、标准编制原则和确定标准主要内容的论据。

（一）标准制定的意义

凝血性能检测作为医疗器械与血液相互作用的评价方法之一，在医疗器械血液相容性评价中有举足轻重的作用。GB/T 16886.4-2022中对凝血性能的评价只推荐了试验方法，未规定具体的试验方法。本文件中给出了较常使用的凝血试验方法，规定了样品制备、血液制备、试验过程、评价方法等具体的技术指标，是GB/T 16886.4-2022的补充方法标准。

（二）标准编制原则

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》。根据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》、ASTM F2382-2018《循环血液接触医疗器械材料的部分凝血活酶时间（PTT）评价的标准试验方法》进行编制。

（三）试验原理

血液的凝血级联反应有两个平行的途径，即接触激活途径（内源性途径）和组织因子途径（外源性途径）。前者由损伤的血管壁或血液与材料表面接触引起，

后者由血管损伤引起组织因子释放引起。与血液接触器械和材料相关的凝血主要通过接触激活途径发生。血液凝血通路被激活后，可引起内源性凝血通路时间缩短，以及血浆中凝血酶相关的凝血酶-抗凝血酶 III 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（FPA）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。

（四）标准中检测方法的确定

依据 GB/T 16886.4-2022 中表 2 推荐用于评估与血液相互作用的常用试验，本文件中的医疗器械凝血试验推荐目前最常使用的 PTT 测定方法，TAT、F1.2 和 FPA 等指标的测定方法以资料性附录的形式体现。

部分凝血活酶时间（PTT）测定反应内源性凝血通路激活程度，如果内源性凝血通路被激活，会引起 PTT 值降低。TAT 和 F1.2 反映凝血酶，FPA 反映纤维蛋白形成，均采用 ELISA 试剂盒进行测试，可定量估计凝血酶存在量和形成的纤维蛋白量，这两者都反映出发生的凝血激活水平，反映可能发生的血栓形成。PTT 和 TAT 的区别是：PTT 使用凝血仪直接读数凝血时间；TAT 测定采用 ELISA 方法并用酶标仪测定含量，不反映时间问题。

（五）标准中相关内容的说明

1. PTT 与 APTT 的区别

APTT 是临床凝血四项检测指标之一，PTT 方法来源于 APTT，其试验原理和检测过程都相同。

PTT 试验是 GB/T 16886.4-2022 中推荐的凝血测定方法之一，是目前国内外实验室最常用的检测医疗器械凝血性能的方法，此方法可使用凝血仪检测，简单方便。GB/T 16886.4-2022 中不推荐使用 APTT 方法进行医疗器械凝血性能的评价，主要原因是 APTT 使用的试剂包括市售的氯化钙溶液和含有激活剂（如白陶土或硅藻土）的部分凝血活酶试剂（而 PTT 使用的试剂是氯化钙溶液和不含激活剂的部分凝血活酶试剂）。活化剂加入到测定系统中，会激活内源性凝血通路，因此测定的凝血时间较短（20s~50s），阳性对照与空白对照的差别可能不明显，此时会掩盖医疗器械造成的对凝血通路的活化作用。而 PTT 不使用活化剂，因此测定时间较长（100s 以上~300s），阳性对照和空白对照的差异比较明显，能充分预示医疗器械对凝血通路的影响。

2. 对照组的设置

本文件中设置的对照组包括空白对照组、阴性对照组和阳性对照组，三者的设置是为了检验试验体系是否成立，因此本文件规定了试验有效性的条件。阳性对照组的设置在本试验体系中尤为重要。经验证发现，试验样品的测定值与阳性对照组的测定值有一定的关联。比如针对同一批检测样本，采用不同浓度的 PTT 试剂，阳性对照组的百分数较低，试验样品组的百分数也较低。其他对照组的设置如上市对照组和阳性参照对照等，可以视情况及需求进行设置。

3. 关于孵育时间的确定

ASTM F2382-2018 标准中的孵育时间为 15 min。经验证发现，血源的差异可导致经 15 min 孵育后的阳性结果不稳定，因此参考血液相容性其他试验方法（如溶血、血小板、补体试验等）的孵育时间，延长至 1 h 后则结果稳定，阳性结果能满足试验体系要求。故本文件中将孵育时间定为 (1 ± 0.1) h。

4. 结果判定指标的确定

PTT：ASTM F2382-2004 版标准的结果判定是根据与空白对照相比的百分数，大于 50 %即认为产品通过测试，此指标可以判定几乎所有医疗器械的凝血性能检测都合格。而在 ASTM F2382-2018 版标准中则是根据统计学的结果进行结果判定，经验证发现，由于试验样品的材料和加工工艺的不同以及检测过程中的误差，用统计学方法进行结果判定过于严格。因此本文件综合了两种结果判定方法，且参考验证结果和其他血液相容性试验（补体、血小板）结果判定依据，将判定结果依据定为 80%以上，在用百分比进行结果判断的基础上，可同时考虑采用统计学分析进行评价。

TAT：无相关参考标准。因为采用 ELISA 试剂盒进行测试，参考同样采用试剂盒测试的 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》，将结果判定依据定为：试验样品与阴性对照相比的百分比应在 80%~120%范围内。

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。

本文件为方法标准，本次验证对本文件所有内容进行了验证。经过山东省医疗器械和药品包装检验研究院、广东省医疗器械质量监督检验所、江苏省医疗器械检验所、深圳市药品检验研究院（深圳市医疗器械检测中心）验证表明，本文

件所列试验方法是可靠的可行的。

本文件给出了医疗器械凝血试验方法，丰富了使用者的选择。适用于医疗器械/材料凝血性能的检测。该标准的应用，有利于进一步推动我国医疗器械生物学评价体系与国际接轨，也有利于提升我国医疗器械生物学评价水平。

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。

迄今为止，经检索标准信息网（山东标准馆）、ISO 官网、CEN 官网、美国 ASTM 等官网，除 ASTM F2382-2018 外，国内外无其他医疗器械凝血试验方法的国际标准、其他先进标准和国家或行业标准。本文件在 GB/T 16886.4-2022 中给出的医疗器械/材料凝血性能检测的基本原则的基础上，根据医疗器械/材料的特性编制。

五、与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系。

本文件与有关的现行法律、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。

无重大分歧。

七、国家标准作为强制性国家标准或推荐性国家标准的建议。

本文件为方法标准，供使用者参考使用，建议作为推荐性行业标准上报。

八、贯彻国家标准的要求和措施建议（包括组织措施、技术措施、过渡办法、实施日期等内容）

标准发布后，秘书处挂靠单位—济南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、召开标准宣贯会等形式对该标准的技术内容进行宣贯。通过这些措施，该标准在发布之日后 12 个月的过渡期内，足以完成其贯彻和实施。建议本文件自发布之日起 12 个月实施。

九、废止现行有关标准的建议。

无。

十、其他需要说明的事项。

无。

标准起草小组

2022 年 7 月