

我国医用镍钛形状记忆合金标准现状分析

汤京龙[#], 马立翠[#], 温莉茵, 徐红, 宋可婧, 吕原原, 余新华, 母瑞红^{*} (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的：以完善镍钛形状记忆合金材料和植入物的安全有效性标准评价体系为目的，指明我国在该领域的标准化研究方向。**方法：**一方面，对比国内外在相关领域已发布的标准与相关材料产品安全有效性评价的标准需求之间的差距；另一方面，对比国内外标准在具体技术内容上的区别。通过对比总结出我国在此领域应该重点开展的标准化研究方向。**结果：**在医用镍钛形状记忆合金材料及其植入物领域，国际上已有美国等 5 个国家的标准化组织发布了 25 份专用标准，我国已发布了 11 份专用标准，基本形成了比较完善的标准体系。通过对国内外发布标准技术内容的比较，可发现我国在医用镍钛合金电偶腐蚀性能评价、相转变温度测试方法的标准相对滞后于国际标准。另外，通过分析对比镍钛形状记忆合金材料及其植入物安全有效性评价的标准需求，可发现在医用镍钛形状记忆合金材料或植入物体外镍离子释放、镍钛形状记忆合金植入物的形状恢复能力评价等方面，国内外均缺少规范的标准。**结论：**我国应在相关方面尽快开展标准化研究，积极缩小国内外标准差距，进一步完善镍钛合金材料和植入物的安全性和有效性标准评价体系，为企业的质量控制提供依据，为监管部门的技术审评提供指南，更好地保障人民群众的用械安全。

关键词：镍钛；形状记忆；标准；合金

中图分类号：R197.39; R955; TH771 **文献标识码：**A **文章编号：**1002-7777(2019)06-0649-06
doi:10.16153/j.1002-7777.2019.06.007

Analysis of Current Status of Standards of Medical Nickel-Titanium Shape Memory Alloy in China

Tang Jinglong[#], Ma Licui[#], Wen Liyin, Xu Hong, Song Kejing, Lv Yuanyuan, Yu Xinhua, Mu Ruihong^{*} (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To point out the standardization research direction of our country in this field with the aim of improving the standard evaluation system of safety and effectiveness of nickel-titanium shape memory alloy materials and implants. **Methods:** On the one hand, the gap between published standards in the related field at home and abroad and the standard requirements for safety and effectiveness evaluation of related materials and products was compared. On the other hand, the differences between domestic and foreign standards in the specific technical content were compared. The standardization research direction our country should focus on in this field was summarized through these comparisons. **Results:** In the field, 25 specialized standards have been

基金项目：国家重点研发计划课题（编号 2018YFC1106704）

作者简介：汤京龙，博士，主任技师；研究方向：无源医疗器械和生物材料质量控制，医疗器械标准化研究；Tel：（010）53852621；E-mail：tang-jinglong@163.com

并列第一作者：马立翠，研究方向：医疗器械标准化研究；E-mail：528701364@qq.com

通信作者：母瑞红，硕士，主任技师；Tel：（010）53852625；E-mail：muruihong@nifdc.org.cn

issued in the world by standardization organizations in 5 countries including the United States and 11 specialized standards have been issued in China. Therefore, a relatively perfect standard system has been basically formed. By comparing the technical content of standards issued at home and abroad, we find out that the standards of evaluation of galvanic corrosion performance and test methods of phase inversion temperature of medical nickel-titanium alloy in China lag behind the international standards. In addition, by analyzing and comparing the standard requirements of the safety and effectiveness evaluation of nickel-titanium shape memory alloy materials and their implants, we also find out that there is a lack of standard standards at home and abroad in the following aspects, such as in vitro release of nickel ions from medical NiTi shape memory alloy materials or implants, the evaluation of the shape recovery ability of nickel-titanium shape memory alloy materials or implants and so on.

Conclusion: China should carry out standardized research as soon as possible in relevant aspects, and actively narrow the standard gap between China and foreign countries, and further improve the standard evaluation system for the safety and effectiveness of nickel-titanium alloy materials and their implants to provide a basis for the quality control of enterprises, to provide guidance for the technical review of regulatory departments, and to better ensure the safety of the people using medical devices.

Keywords: Nickel titanium; shape memory; standard; alloy

1 前言

形状记忆合金 (Shape Memory Alloys, 简称 SMA), 是一种在加热升温后能完全消除其在较低温度下发生的变形, 恢复其变形前原始形状的合金材料。镍钛形状记忆合金 (以下简称镍钛合金) 是在医学领域应用最广泛的一种形状记忆合金, 除形状记忆能力外, 它还具有超弹性效应, 表现为在外力作用下, 形状记忆合金具有比一般金属大得多的变形恢复能力, 即加载过程中产生的大应变会随着卸载而恢复^[1]。镍钛记忆合金具有的形状记忆功能和超弹性效应, 可以有效满足临床需要。目前, 医用镍钛合金制造的覆膜血管支架、食道支架、骨固定器、心脏封堵器等植入物已被广泛用于临床^[2-8], 由于其长期甚至永久植入

患者体内, 其产品质量直接关系到人民群众的生命安全, 因此, 在国内外均被作为植入医疗器械由监管部门审批后才允许上市。而医用镍钛合金材料和植入物的标准作为科学监管的重要技术依据, 在监管中发挥了重大作用。本文对国内外医用镍钛合金材料和植入物标准的现状进行分析, 以期明确该领域的标准化研究方向。

2 国内现状

目前, 国内关于镍钛形状记忆合金材料和植入物的专用标准共有11份, 见表1。主要标准发布机构包括国家质检总局 (GB标准)、原国家食品药品监督管理局 (YY标准)、有色金属研究院 (YS标准)。相关标准已基本覆盖了镍钛合金材料和植入物的术语、规范要求和试验方法。

表1 镍钛形状记忆合金材料及植入物的国内标准

序号	标准号	标准名称	性质
1	GB/T 23614.1-2009	镍钛形状记忆合金化学分析方法 第1部分: 镍量的测量 丁二酮肟沉淀分离-EDTA络合-氯化锌返滴定法	国家标准
2	GB/T 23614.2-2009	镍钛形状记忆合金化学分析方法 第2部分: 钴、铜、 铬、铁、铌量的测定 电感耦合等离子体发射光谱法	国家标准
3	GB 24627-2009	医疗器械和外科植入物用镍-钛形状记忆合金加工材	国家标准
4	YY/T 1553-2017	心血管植入物 心脏封堵器	医药行业标准
5	YY/T 0641-2008	热分析法测量NiTi合金相变温度的标准方法	医药行业标准

续表1

序号	标准号	标准名称	性质
6	YS/T 969-2014	镍钛形状记忆合金丝材恒温拉伸试验方法	有色金属行业标准
7	YS/T 970-2014	镍钛形状记忆合金相变温度测定方法	有色金属行业标准
8	YS/T 971-2014	镍钛形状记忆合金丝材	有色金属行业标准
9	YS/T 1064-2015	镍钛形状记忆合金术语	有色金属行业标准
10	YS/T 1136-2016	医用镍-钛形状记忆合金无缝管	有色金属行业标准
11	YS/T 1076-2015	镍钛合金板材	有色金属行业标准

3 国际现状

目前，国际上关于镍钛形状记忆合金材料及植入物的专用标准共有25份，见表2。主要标准发布机构包括美国材料与试验协会（ASTM标准）、日本工业标准调查会（日本工业标准，又称JIS标准）、韩国工业标准（KS标准）、巴西国家

标准（ABNT NBR 标准）、法国国家标准（NF标准）。相关国际标准的内容主要涉及镍钛合金材料的术语、规范要求和试验方法，特别是反映其形状记忆功能和超弹性效应的方法标准，但不同机构发布的标准内容有一定的重复和交叉。

表 2 镍钛形状记忆合金材料及植入物的国际标准

序号	标准号	标准名称
1	ASTM F2063-2018	医疗器械和外科植入物用锻制镍钛形状记忆合金的标准
2	ASTM F2004-2017	通过热分析法测定镍钛合金相转变温度的标准试验方法
3	ASTM F2005-2015	镍钛形状记忆合金的标准术语
4	ASTM F2082-2016	通过弯曲和自由回复试验测定镍钛形状记忆合金相转变温度的标准试验方法
5	ASTM F2633-2013	医疗器械和外科植入物用无缝镍钛形状记忆合金管的标准规范
6	ASTM F2516-2014	超弹性镍钛合金材料标准拉伸试验方法
7	JIS H7001-2009	形状记忆合金的术语表
8	JIS H7101-2002	形状记忆合金相变温度的测定方法
9	JIS H7013-2012	Ti-Ni类形状记忆合金丝材的恒温拉力试验方法
10	JIS H7105-2012	形状记忆合金螺旋弹簧的固定应变试验方法
11	JIS H7106-2002	形状记忆合金螺旋弹簧的固定应变热循环试验方法
12	JIS H7107-2009	钛-镍型材记忆合金线材、带材和管材
13	KS D 0057-2004	形状记忆合金术语
14	KS D 0058-2004	形状记忆合金形状变化点测定方法
15	KS D 0072-2002	Ti-Ni形记忆合金的固定温度张力试验方法

续表2

序号	标准号	标准名称
16	KS D 0302-2004	形状记忆合金螺簧的固定温度负荷试验方法
17	KS D 0303-2004	形状记忆合金螺簧的固定应变热循环试验方法
18	KS D 0304-2004	形状记忆合金螺簧的固定应变试验方法
19	ABNT NBR 15796-1-2010	外科植入物-金属材料-镍钛形状记忆合金第1部分-术语
20	ABNT NBR 15796-2-2013	外科植入物-金属材料-镍钛形状记忆合金 第2部分: 弯曲和恢复的转变温度的测定
21	ABNT NBR 15796-3-2013	外科植入物-金属材料-镍钛形状记忆合金 第3部分: 用热分析测定的相变温度
22	ABNT NBR 15796-4-2013	外科植入物-金属材料-镍钛形状记忆合金 第4部分: 可锻合金
23	ABNT NBR 15796-5-2013	外科植入物-金属材料-镍钛形状记忆合金 第5部分: 超弹性合金的拉力测试
24	ABNT NBR 16005-4-2013	外科植入物-金属管 第4部分: 锻制无缝镍钛形状记忆合金管规格
25	NF A51-080-1991	形状记忆合金 词汇和测量

4 镍钛合金材料及植入物领域标准分析

4.1 国内外现有标准的适宜性分析

4.1.1 国内外标准体系架构

镍钛合金植入物是一种植入器械,因此对其安全有效性的评价涉及一系列的通用标准和专用标准,主要由以下几个部分组成:

1) 评价医疗器械生物相容性的《ISO 10993 医疗器械生物学评价》^[9]系列通用标准(已转化为《GB/T 16886 医疗器械生物学评价》系列标准);

2) 规范外科植入物通用性能的《ISO 14630 无源外科植入物 通用要求》^[10]通用标准(已转化为《YY/T 0640 无源外科植入物 通用要求》);

3) 规范骨接合植入物性能的《ISO 14602 无源外科植入物 骨接合与关节置换植入物第1部分: 骨接合植入物特殊要求》^[11]专用标准(已转化为《GB/T 12417.1 无源外科植入物 骨接合与关节置换植入物第1部分: 骨接合植入物特殊要求》)及其他涉及骨接合植入物的专用产品标准和方法标准;

4) 规范血管支架性能的《ISO 25539-2 心血管植入物 血管内器械 第2部分: 血管支架》^[12]专用标准(已转化为《YY/T 0663.2 心血管植入物 血管内器械 第2部分: 血管支架》)及其他涉及心血管植入物的专用产品标准和方法标准;

5) 表1、表2列出的镍钛形状记忆合金材料及

植入物的专用标准。

上述这5个方面的标准共同构成了一个比较完善的镍钛合金材料及其植入物的标准体系。这个标准体系中所包含的标准,既包括医疗器械生物学评价和植入物通用要求这样的通用标准,也包括针对具体植入物(如骨接合材料、血管支架)的专用标准,还包括专门针对镍钛合金材料特性的专用标准,其优点是宏观覆盖面较大、架构清晰,已基本可以依据这些标准对镍钛合金材料及其植入物的物理、化学、生物性能进行系统的评价。但这个标准体系主要的缺点是尚不能完全覆盖所有监管部门审批的项目,特别是某些关键性能的试验方法。

4.1.2 标准需求和现有标准之间的差距

前已述及,镍钛合金植入物目前需由监管部门审批后才允许上市。因此,通过对比审批要求及目前已发布的标准,梳理出以下审批中有要求但目前尚无标准可依的性能方法。

4.1.2.1 镍钛形状记忆合金封堵器脉动疲劳性能评价方法

现有封堵器标准《YY/T 2053-2017 心血管植入物心脏封堵器》虽然要求评价封堵器的疲劳性能,但并未列出相应的试验方法。其他国内外标准也未见相似内容。因此,建议通过模拟脉动条件下心脏封堵器的生物力学环境,建立相应的疲劳试验平台

和评价方法。

4.1.2.2 医用镍钛形状记忆合金材料或植入物体外镍离子释放模型

镍离子是一种重金属离子,摄入过多的镍会引起中枢性循环和呼吸紊乱,使心肌、脑、肺、肾出现水肿、出血或变性,还可能使白血病、癌症的发病率升高。因此,测试医用镍钛形状记忆合金中镍离子在体内的释放速率和含量,可直接反映其临床使用的安全性。但是体内测试时间长、成本高、测试结果准确率低(样本对实验结果的干扰比较大)。因此,在临床前评价阶段,有必要建立一个合理的体外释放模型。建议根据镍钛记忆合金材料及其植入物的植入时间和植入部位,选择合适的模拟仪器、试验条件、试验介质和镍离子测试方法,建立植入物的镍离子释放模型。

4.1.2.3 镍钛形状记忆合金植入物的形状恢复能力评价方法

目前,针对不同的镍钛形状记忆合金植入物,并无统一的标准方法加以规范,各生产企业自行制定的方法差异较大。因此,客观上无法比较不同企业产品形状记忆功能的优劣,也无法通过技术规范的统一,引导相关产品的优胜劣汰。建议根据植入物的植入位置选择合适的体外测试环境、测试条件和合适的形状恢复能力评价指标(如尺寸、力学强度、结构完整性、释放性能等)及其测试方法,建立形状恢复能力评价方法。

4.2 镍钛合金材料及植入物国内外标准的对比分析

4.2.1 国内外标准的比较

通过对标准的内容进行研读,可以发现相当一部分国内标准均转化自国际标准(详见“4.1.1”节),现有国内标准大体上与国际标准处于同一水平,技术内容基本一致。但在个别领域,我国的标准化工作走在了世界前列,制定了国际上未有的标准。例如2017年发布的医疗器械行业标准《YY/T 2053-2017心血管植入物 心脏封堵器》(目前正在将其转化为ISO标准),有效填补了国内外标准空白。这显示随着我国医疗器械产业在国际上所占比重大,我国主导制定的标准也必将占有与其产值相适应的比率。

4.2.2 亟待完善的国内标准

通过对比国内外标准的技术内容,梳理出国外已经比较成熟的标准、国内尚未实现标准化的性

能方法。这些领域需尽快开展标准化工作,缩小国内外差距。

4.2.2.1 医用镍钛合金电偶腐蚀性能评价方法

目前,国内主要采用YY/T 0695-2008《小型植入器械腐蚀敏感性的循环动电位极化标准测试方法》来测试镍钛合金材料的小型植入物的局部腐蚀敏感性的腐蚀电位。然而,这种方法无法反映不同金属材料间发生的电化学腐蚀(电偶腐蚀)。建议参考ASTM G71《Standard Guide for Conducting and Evaluating Galvanic Corrosion Tests in Electrolytes》所列的恒电位法,建立医用镍钛合金电偶腐蚀性能评价方法。

4.2.2.2 医用镍钛形状记忆合金相转变温度测试方法

目前,国内主要采用《YY/T 0641-2008热分析法测量NiTi合金相变温度的标准方法》测试镍钛合金材料的相转变温度。但是,由于该方法中要求试验样品在进行试验前要在800℃下进行退火处理,对镍钛合金而言,这样的处理可能会改变材料的相转变温度。建议参考《ASTM F2082-2016通过弯曲和自由回复试验测定镍钛形状记忆合金相转变温度》,建立医用镍钛合金相转变温度测试方法。

5 结语

本文系统总结了镍钛形状记忆合金材料和植入物领域的国内外标准现状。通过对比相关产品审批要求及已有标准,梳理出审批中有要求但目前尚无标准可依的性能方法。同时,通过对国内外标准内容的研读,分析出亟待完善的国内标准。经比较分析,目前,我国在镍钛合金材料及植入物领域,应重点在镍钛形状记忆合金封堵器脉动疲劳性能评价方法、医用镍钛形状记忆合金体外镍离子释放模型、镍钛形状记忆合金形状恢复能力评价方法等方面尽快开展标准化研究,积极缩小国内外标准差距,进一步完善镍钛合金材料和植入物的安全性和有效性标准评价体系,为企业的质量控制提供依据,为监管部门的技术审评提供指南,更好地保障人民群众的用械安全。

参考文献:

- [1] 王梓涵. 形状记忆合金在医疗领域上的应用[J]. 当代化工研究, 2017, (7): 92-93.
- [2] Deepak Kapoor. Nitinol for Medical Applications: A Brief Introduction to the Properties and Processing of Nickel

- Titanium Shape Memory Alloys and Their Use in Stents[J]. Johnson Matthey Technol Review, 2017, 61, (1): 66-76.
- [3] Jaronie Mohd Jani, Martin Leary. A Review of Shape Memory Alloy Research, Applications and Opportunities[J]. Materials and Design, 2014, 56: 1078-1113.
- [4] Chan, Wing-Yu, Yip, Joanne, et al. Mechanical and Clinical Evaluation of a Shape Memory Alloy and Conventional Struts in a Flexible Scoliotic Brace[J]. Annals of Biomedical Engineering, 2018, 46 (8): 1194-1205.
- [5] CNaresh, P S C Bose, C S P Rao. Shape Memory Alloys: a State of Art Review[C]. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering, 2016, 149 (2016) 012054, doi: 10.1088/1757-899X/149/1/012054.
- [6] 赵国庆, 关锋. NiTi 形状记忆合金接骨器在胸骨骨折中的应用[J]. 中医临床研究, 2018, 10 (3): 101-102.
- [7] 崔跃, 张宝祥, 马连彩, 等. 镍钛合金在医疗器械领域应用和表面改性研究进展[J]. 材料导报, 2017, 31 (30): 197-200.
- [8] 原野, 曾跃林, 陈铖, 等. 镍钛形状记忆合金在骨科中的研究和应用[J]. 临床检验杂志 (电子版), 2019, 7 (3): 555-556.
- [9] ISO 10993 Biological Evaluation of Medical Devices[S]. <https://www.iso.org/ics/11.100.20/x/>.
- [10] ISO 14630 Non-active Surgical Implants -- General Requirements[S]. <https://www.iso.org/standard/61749.html>.
- [11] ISO 14602 Non-active Surgical Implants -- Implants for Osteosynthesis -- Particular requirements[S]. <https://www.iso.org/standard/52671.html>.
- [12] ISO 25539-2 Cardiovascular Implants -- Endovascular Devices -- Part 2: Vascular Stents[S]. <https://www.iso.org/standard/60604.html>.

(收稿日期 2019年3月13日 编辑 郑丽娥)