



中华人民共和国医药行业标准

YY 0604—20XX
代替 YY 0604-2016

心肺转流系统 血气交换器（氧合器）

Cardiopulmonary bypass systems—Blood-gas exchangers (oxygenators)

(ISO 7199:2024, Cardiovascular implants and artificial organs—Blood-gas exchangers (oxygenators), MOD)

工作组讨论稿

(本稿完成日期：2024-09-19)

XXXX—XX—XX 发布

XXXX—XX—XX 实施

国家食品药品监督管理局 发布

目 次

前 言 I

引 言 II

心肺转流系统 血气交换器（氧合器） 1

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 2

4 要求 4

5 试验方法 6

附 录 A （资料性附录） 本标准与 ISO7199：2024 的技术性差异及其原因 1

前 言

本文件的全部技术内容为强制性。

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》的规则起草。

本文件代替YY 0604-2016《心肺转流系统 血气交换器（氧合器）》，与YY 0604-2016相比，除结构调整和编辑性修改外，主要技术变化如下：

——
——

本文件修改采用ISO 7199:2024《心血管植入物及人造器官—血气交换器（氧合器）》。本文件与ISO 7199:2024的主要技术差异及原因如下：

——
——

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专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国医用体外循环设备标准化技术委员会（SAC/TC 158）归口。

本文件及其所代替文件的历次版本发布情况为：

- WS2-299-1983，WS2-300-1983；
- GB 12261-1990，GB 12262-1990；
- 2007年首次发布为YY 0604-2007，2016年第一次修订；
- 本次为第二次修订。

引 言

本文件旨在确保设计用于影响气体交换,以辅助或代替肺的正常呼吸功能的器件在安全性及功能性方面均经过充分试验,且体外循环器件的特性恰当地显示在器件的标记上。

因此,本文件包含了用于评价体外循环血气交换器(氧合器)的各项步骤,叙述了测定气体转换、血细胞破坏及诸如热交换器性能等型式试验的各项步骤,但未对这些特性的限值作出规定。然而,对性能特征的确认应有助于用户选择适合患者需要的氧合器。

本文件还包括报告内容的最低要求,使用户可以通过标准的方式对不同样式的氧合器的性能特征加以比较。

本文件参考了其他国际标准,其中包含测定各种医疗器械通用特性的方法。

对确定产生微泡的数量及牛血中不成形成分的数量均未制定条款,这是由于目前对重复性可靠的试验方法尚未达成共识。

本文件未包括对动物及临床研究的要求,这类研究可作为注册申报的必须材料和/或制造商的质量体系的一部分。

本文件仅包含针对氧合器的特定要求。非特定要求可参见规范性引用文件条款中列出的其他标准。由于预计无毒性将是未来横向/一级标准的主题,因此本文件不涉及无毒性。

心肺转流系统 血气交换器（氧合器）

1 范围

本文件规定了对无菌、一次性使用的体外循环血气交换器（氧合器）（以下简称氧合器）的要求，氧合器用于在心肺转流手术（CPB）（6h以下）、体外肺部辅助（ECLA联合VV、VAV或AV插管策略）、心肺支持（CPS）、体外生命支持（ECLS联合VA插管策略）、体外二氧化碳清除（ECCO₂R）及其他需要血气交换的体外循环技术的实施过程中向人体血液供氧并排除血液中的二氧化碳。

本文件亦适用于作为氧合器整体化部件的热交换器和动脉管路血液过滤器。

本文件不适用于：

- 植入式氧合器；
- 液态氧合器；
- 体外循环管道；
- 分离式热交换器；
- 分离式附件；
- 分离式动脉管路血液过滤器。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；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 14233.1-2022 医用输液、输血、注射器具检验方法 第1部分：化学分析方法

GB/T 14233.3 医用输液、输血、注射器具检验方法 第3部分：微生物学试验方法（GB/T 14233.3-20XX）

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 16886.1-2022，ISO 10993-1:2018，IDT）

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（GB/T 16886.4-2022，ISO 10993-4:2017，IDT）

GB/T 16886.7 医疗器械生物学评价 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量（GB/T 16886.7-2015，ISO 10993-7:2008，IDT）

GB/T 16886.11 医疗器械生物学评价 第11部分：全身毒性试验（GB/T 16886.11-2021，ISO 10993-11:2017，IDT）

GB 18278.1 医疗保健产品灭菌 湿热 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求（GB 18278.1-2015，ISO 17665-1:2006，IDT）

GB 18279.1 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求（GB 18279.1-2015，ISO 11135-1:2007，IDT）

GB 18280.1 医疗保健产品灭菌 辐射 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求（GB 18280.1-2015，ISO 11137-1:2006，IDT）

YY 0604—20XX

GB/T 19974 医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的通用要求 (GB/T 19974-2018, ISO 14937:2009, IDT)

YY 0580-2024 心血管植入物及人工器官 心肺转流系统 动脉管路血液过滤器 (ISO 15675:2016, MOD)

YY/T 0916.7 医用液体和气体用小孔径连接件 第7部分: 血管内或皮下应用连接件 (YY/T 0916.7-2024, ISO 80369-7:2006, IDT)

YY/T 0681.1 无菌医疗器械包装试验方法 第1部分: 加速老化试验指南 (YY/T 0681.1-2018)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

血气交换器 (氧合器) blood-gas exchanger (oxygenator)

用于辅助或代替肺的呼吸功能的体外循环器件。

3.2

血液通道 blood pathway

在预期临床应用过程中, 氧合器中容纳血液的部分。

3.3

气体通道 gas pathway

在预期临床应用过程中, 氧合器中容纳通入气体的部分。

3.4

热交换器 heat exchanger

用于控制循环血液或预充液温度的部件。

3.5

热交换器热交换系数 heat exchanger performance factor

R

氧合器出血口与入血口的血液温度之差, 除以热交换器入水口的水温度与氧合器入血口的血液温度之差所得出的比率。

3.6

集成式动脉过滤器 integral arterial filter

预期用于过滤血液中的血栓、碎屑和气体栓塞的部件。

3.7

过滤效率 filtration efficiency

过滤器清除模拟血液试验悬浮液中微粒的能力, 以百分率表示。

3.8

集成式部件 integral part

与氧合器连接在一起、用户通常无法拆开的部件。

3.9

控制变量 operating variable

能影响器件功能的各种可控设定值。

3.10

血小板减少率 platelet reduction

装有氧合器的回路中血小板随时间减少的百分数。

3.11

血浆游离血红蛋白浓度 plasma free haemoglobin

装有氧合器的回路中血浆游离血红蛋白随时间变化的浓度。

3.12

标准溶血指数 normalized index of haemolysis

NIH

泵出100L血液后释放出血浆游离血红蛋白的克数。

3.13

白细胞减少率 white blood cell reduction

装有氧合器的回路中白细胞随时间减少的百分数。

3.14

残留血量 residual blood volume

器件预充量与可排出的血液体积的差值。

3.15

模拟血液 blood analogue

模拟某些与试验相关的血液特性（如黏度和盐度）的试验溶液。

3.16

主体器件 subject device

待测器件。

3.17

对照器件 comparator device

与主体器件类似，公认安全且预期用于相同临床用途的合法在售器件。

3.18

最坏条件 worst-case condition

在制造商规定的预期临床使用范围内，代表了相应试验中假定的最坏情况的控制变量。

3. 19

预充量 priming volume

灌满器件血液通道所需的液体量。

4 要求

4. 1 生物性能

4. 1. 1 无菌

血液通道应无菌。

4. 1. 2 细菌内毒素

血液通道中的细菌内毒素应不超过20 EU/件。

4. 1. 3 生物相容性

血液通道的所有部分在其预期用途方面应具有生物相容性。

4. 2 物理性能

4. 2. 1 血液通道密合性

血液通道应无泄漏。

4. 2. 2 热交换器的液体通道密合性

热交换器的液体通道应无泄漏。

4. 2. 3 血液容积

血液通道的容积及残留血量应在制造商规定的允差范围之内。

4. 2. 4 接头

用于连接血液通道的接头应能牢固连接。

注1：可连接内径为4.8 mm、6.3 mm、9.5 mm或12.7 mm的管道的一类接头，或者符合YY 0053-2016中图1规定的一类接头，或者符合YY/T 0916.7标准的一类接头均能满足要求。

气体入口与气体通道的连接不应分离。

热交换器液体通道的接头应能够与快速联轴接头连接。

注 2：接头满足 YY 0053-2016 中图 3 规定是符合本项要求的一种方式。

4. 3 使用性能

4. 3. 1 氧气和二氧化碳转换率

氧气和二氧化碳转换率应在制造商规定的范围值之内。

4. 3. 2 热交换器的热交换系数

热交换器热交换系数应在制造商规定的范围值之内。

4. 3. 3 集成式动脉过滤器的过滤效率

任一独立器件的滤除率应不小于80 %。

4.3.4 集成式动脉过滤器的流量

流量和压力极限均能保证性能安全有效，应在制造商规定的范围值之内。

4.3.5 集成式动脉过滤器的气泡排除能力

应证明其气泡排除能力，应在制造商规定的范围值之内。

4.3.6 血细胞破坏

4.3.6.1 血浆游离血红蛋白

血浆中游离血红蛋白的升高应在制造商规定的范围值之内。

溶血结果应报告为mg/dL和NIH。

4.3.6.2 血小板和白细胞减少率

血小板和白细胞的减少率应在制造商规定的范围值之内。

4.3.7 由时间决定的性能变化

在制造商规定的测试持续时间内，氧气和二氧化碳转换率应保持稳定。

4.4 化学性能

4.4.1 还原物质

20 mL检验液与同批空白对照液所消耗的高锰酸钾溶液 $[c(\text{KMnO}_4)=0.002 \text{ mol/L}]$ 的体积之差应不超过2.0 mL。

4.4.2 重金属

当用原子吸收分光光度计法（AAS）或相当的方法进行测定时，检验液中钡、铬、铜、铅、锡的总含量应不超过 $1 \mu\text{g/mL}$ 。镉的含量应不超过 $0.1 \mu\text{g/mL}$ 。

当用比色试验方法进行测定时，检验液呈现的颜色应不超过质量浓度 $\rho(\text{Pb}^{2+})=1 \mu\text{g/mL}$ 的标准对照液。

4.4.3 酸碱度

检验液与同批空白液对照，pH之差应不超过1.5。

4.4.4 蒸发残渣

50 mL检验液的蒸发残渣的总量应不超过2 mg。

4.4.5 紫外吸光度

检验液的吸光度应不大于0.1。

4.4.6 色泽

检验液应无色透明。

4.5 环氧乙烷残留量

氧合器如用环氧乙烷气体灭菌时，其环氧乙烷残留量应不大于 10 mg/kg。

4.6 有效期

应给出有效期，有效期内产品应符合规定要求。

5 试验方法

5.1 生物性能

5.1.1 灭菌循环、环境暴露、运输暴露和老化等额外的预处理步骤。

5.1.2 除非另有规定，控制变量应由制造商按临床预期使用需要作出规定。

5.1.3 除非另有说明，试验液的温度为 $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

5.1.4 若各变量的相互关系为非线性，则应做大量足够的检测，以便可在各数据点之间补入有效数值。

5.1.5 以下试验方法或步骤应被视为标准方法，其他方法若经验证具有与之相当的准确性和重复性，也可被接受。

5.2 生物性能

5.2.1 无菌

应根据适用情况，按GB 18278.1、GB 18279.1、GB 18282.1和GB/T 19974的要求，通过检查来验证是否符合制造商有关灭菌试验的文件。

无菌试验按《中华人民共和国药典》的规定进行。

5.2.2 细菌内毒素

内毒素检查供试液制备应按照GB/T 14233.3的规定进行。

内毒素应按照《中华人民共和国药典》细菌内毒素检查法或其他经过验证的方法检测。

5.2.3 生物相容性

应根据适用情况，按 GB/T 16886.1 评价是否符合制造商有关成品的生物相容性的文件。

5.3 物理性能

5.3.1 血液通道密合性

5.3.1.1 试验液

试验液应采用水。

5.3.1.2 试验步骤

将待测器件置于一个合适的试验回路。向器件的血液通道施加高于制造商为临床使用规定的最大压力的1.5倍压力。若未规定最大压力，则试验应在152 kPa下进行。应维持这一压力6 h，或至制造商为临床使用规定的时间，并目测器件有无漏水。

对于预期采用脉动模式的血气交换器，应在动态脉动的最坏条件下（如频率、流量、压力等）额外执行此测试。

5.3.2 热交换器的液体通道密合性

5.3.2.1 试验液

试验液应采用水。

5.3.2.2 试验步骤

将待测器件置于一个合适的试验回路。向热交换器液体通道施加高于制造商为临床使用规定的最大压力的1.5倍压力。若未规定最大压力，则试验应在350 kPa下进行。应维持这一压力6 h，或至制造商为临床使用规定的时间，并目测器件有无漏水。

5.3.3 血液容积

5.3.3.1 试验液

试验液应采用抗凝全血。

5.3.3.2 试验步骤

器件称重，用试验液灌满样品液体通道并排出全部气泡，再次称重，重量差除以试验液的密度即为血液容积。如果控制变量（如压力）可能影响预充量，则应在制造商规定的预期临床使用范围内进行评估。

残留血量的测定方法是，在用于引流的端口首次出现空气后，将器件保持在最有利于引流的状态下20 s，直到器件中没有明显残余血液为止。

5.3.4 接头

应按照制造商的使用说明书进行连接。

连接处应能承受 15 N 静态轴向拉力 15 s 而不发生分离。

5.4 使用性能

5.4.1 氧气和二氧化碳转换率

5.4.1.1 试验介质

血液通道的试验液应采用抗凝全血。气体通道的试验介质应采用已知浓度的氧气、氮气和二氧化碳混合气体。

5.4.1.2 试验步骤

将待测器件置于一个合适的试验回路。在测定氧气和二氧化碳转换率过程中，采用下述血液入口条件进行试验：

——氧合血红蛋白百分比：（65±5）%；

——血红蛋白：（12±1）g/dL；

——剩余碱（BE）：（0±5）mmol/L；

——血液中的二氧化碳分压， p_{CO_2} ：（6.0±0.7）kPa。

应在制造商规定的控制变量范围内测定氧气和二氧化碳转换率。

各组测定间的血流量应保持在制造商为临床使用规定的最大值。

应在试验开始时测定氧气和二氧化碳转换率。为获得可靠的测定结果，应在试验开始时、试验开始后90 min、180 min、270 min和360 min均进行测量。

体外试验和使用适当动物模型进行的6 h以上的试验都是可以接受的。

数据不必在规定的精确条件下收集。根据合理的内插法获得的近似值是容许的。

5.4.2 热交换器的热交换系数

5.4.2.1 试验液

血液通道的试验液应采用抗凝全血或水。

5.4.2.2 试验步骤

将待测器件置于一个合适的试验回路。在下述条件下进行试验：

——入血口的血液温度， $T_{in,blood}$ ：（30±1）℃；

——入水口的水温度， $T_{in,water}$ ：（40±1）℃。

应在制造商规定的控制变量范围内测定热交换器系数。

5.4.2.3 公式

热交换器热交换系数用下列公式表示：

$$R = \frac{T_{out,blood} - T_{in,blood}}{T_{in,water} - T_{in,blood}}$$

式中：

$T_{out,blood}$ ——氧合器出血口的血液温度，单位为摄氏度（℃）；

$T_{in,blood}$ ——氧合器入血口的血液温度，单位为摄氏度（℃）；

$T_{in,water}$ ——热交换器入水口的水温度，单位为摄氏度（℃）。

5.4.3 集成式动脉过滤器的过滤效率

5.4.3.1 试验液

试验液应甘油溶液或水，该试验液含微粒350 个/mL～5000 个/mL，微粒大小为产品标称过滤网孔径的115 %～125 %。

5.4.3.2 试验步骤

使500 mL试验液在室温下通过过滤器，流量不低于100 mL/min，压力不超过152 kPa（22 psi）表压。

测定过滤前后微粒的平均数目。试验应在生产者推荐的流速下进行。

计算滤除率所用的每份试样，其微粒读数应在用于测试的粒子粒径范围内，即不考虑非测试范围的微粒。计算方法是用过滤前的微粒平均数目减去过滤后的微粒平均数目，用商数除以过滤前的微粒平均数目，再乘以100得到一个百分比。

5.4.4 集成式动脉过滤器的流量

5.4.4.1 试验液

试验液应采用抗凝全血或模拟血液。

注：33%甘油溶液与血液黏度接近，相关各方可采用经验证的模拟血液。

5.4.4.2 试验步骤

将待测器件置于一个合适的试验回路。将流量设置为最大标称流量，使用校准过的流量计测量，检测过滤器的进口、出口压力6h，记录试验期间的压力变化。

使用抗凝全血进行试验时，如血液中的有形成分或蛋白聚体对压力结果造成影响，则重复该试验。

5.4.5 集成式动脉过滤器的气泡排除能力

5.4.5.1 试验液

试验液应采用含血红蛋白（ 120 ± 10 ）g/L的抗凝全血。

5.4.5.2 试验步骤

将1 m长（内径3.2 mm）的排气管接到过滤器的排气口，排气管的另一端朝大气打开。最大试验流量时的吸入压力为26.6 kPa（3.9 psi） $\pm 5\%$ 。采用气泡捕集器测量注入成团空气5 min后，在过滤器下游积累的气泡数。

在流量为规定的最大标称流量33%、67%和100%时，取空间空气30 mL作一个单位空气团注入成人用氧合器（对于最大流量小于500 mL/min的小儿或婴儿用氧合器，空气团取2.5 mL；对于最大流量大于500 mL/min的小儿或婴儿用氧合器，每500 mL/min最大流量应增加2.5 mL；空气团最大应为10 mL）。

试验规程中应注明试验回路中的空气团注入点、注入速度和用于循环试验液的泵的类型。

对于预期采用脉动模式的血气交换器，在进行非脉动测试的基础上，还应在动态脉动的最坏条件下（如频率、流量、压力）进行本项试验。

5.4.6 血细胞破坏

5.4.6.1 试验介质

血液通道的试验液应采用抗凝全血。气体通道的试验介质应采用合适浓度的氧气、氮气和二氧化碳气体。

5.4.6.2 试验步骤

应确定非脉动和脉动模式（如适用）下血细胞破坏的最坏条件，根据制造商规定的操作范围或基于风险评估，同时考虑到：压差、气体流量、血流量、振幅和频率，血细胞破坏试验应在这些已确定的最坏条件下进行。装配两个适用、等同的回路，回路包括一个泵、连接管道、一个贮血器（由制造商规定，尺寸与待测器件相适应）和一个热交换器。将待测器件置于其中一个回路。推荐在灌入血液之前使用适当的溶液对回路进行预充和除气泡。

在试验开始时，两个回路血液通道中的试验液体积之差应不超过3%。宜选择合适的回路总体积以优化试验灵敏度和系统噪声，且回路总体积不应超过2 L，除非有正当理由。应记录试验过程中的任何回路体积变化（如采样体积和添加溶液）。按表1所列条件进行体外试验。

应进行足够次数的配对检验（通常为5次），以支持主体器件和对照器件间试验结果的统计学分析（溶血、白细胞和血小板）。对照器件宜在同样的条件下使用同一血液池进行试验。实验时间应为6 h。

取样按表2规定进行，可选择更频繁的取样时间。

表1 血细胞破坏的体外测试条件

项目	数值	最大变量
血流量	经确认合理，由制造商根据预期临床用途规定的最坏条件	$\pm 5\%$
气体流量	根据维持血气参数需要	/
二氧化碳分压（ p_{CO_2} ） ^a	5.3 kPa	± 0.7 kPa
剩余碱（BE）	0 ^b	± 5 mmol/L
血中葡萄糖	10 mmol/L	± 5 mmol/L

血红蛋白	12 g/dL	± 1 g/dL
^a 试验开始 30min 内测得的二氧化碳分压可被接受。 ^b “0”指 24 mmol/L 碳酸氢根离子 (HCO_3^-)。		

表 2 取样时间表

参数项目	基线 ^a (0 min)	试验开始后的时间/min				
		30	90	180	270	360
血浆游离 血红蛋白	×	×	×	×	×	×
白细胞	×	×	×	×	×	×
血小板	×	×	×	×	×	×
血气值 (pCO_2 , PO_2 , pH, 剩余 碱)	×	×		×		×
血红蛋白/ 血细胞比 容	×	×		×		×
葡萄糖	×					
活化凝血 时间	×			×		×
温度	×	×	×	×	×	×
流量	×	×	×	×	×	×
压力(入口 和出口)	×	×	×	×	×	×
回路体积 变化	×	×	×	×	×	×
^a 基线定义为试验开始时在流动回路中已充分混匀的血。						

5.5 化学性能

5.5.1 检验液的制备

对于带贮血器的产品，取 1 套样品，将样品各部分灌满水并保持在 $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ 恒温 24h，收集全部液体冷却至室温，最大氧合血液流量 $\geq 3\text{ L/min}$ 的产品，稀释至 3 L 作为检验液；最大氧合血液流量 $< 3\text{ L/min}$ 的产品，稀释至 2 L 作为检验液。

取同体积水置于玻璃烧瓶中，同法制备空白对照液。

5.5.2 还原物质

按 GB/T 14233.1-2022 中 5.2.2 的规定进行试验。

5.5.3 重金属

按 GB/T 14233.1-2022 中 5.6.1 和 5.9.1 的规定进行试验。

5.5.4 酸碱度

按 GB/T 14233.1-2022 中 5.4.1 的规定进行试验。

5.5.5 蒸发残渣

按 GB/T 14233.1-2022 中 5.5 的规定进行试验。

5.5.6 紫外吸光度

按 GB/T 14233.1-2022 中 5.7 的规定在 250 nm~320 nm 波长范围内进行试验。

5.5.7 色泽

用正常视力或矫正视力目视检查。

5.6 环氧乙烷残留量

按 GB/T 14233.1-2022 第9章的规定进行试验。

5.7 有效期

取过期不超过一个月的产品（仲裁法，宜优先采用），或按 YY/T 0681.1 的规定进行老化，检测 5.2.1、5.3.1、5.3.2，结果应符合 4.6 的规定。

附 录 A

附 录 B（资料性附录）

附 录 C本标准与 ISO7199：2024 的技术性差异及其原因

表A. 1给出了本标准与ISO7199：2024的技术性差异及其原因的一览表。

表 A. 1

本标准的章条编号	技术性差异	原因
封面	标准名称更改为《心肺转流系统 血气交换器（氧合器）》。	与我国系列标准一致。以适合我国国情。
2	引用了采用国际标准的我国标准，而非国际标准。	根据GB/T1. 1的规定格式，标准采用均使用国内现行有效标准。
5. 4	增加化学性能要求	以适合我国国情。
6. 5	增加化学性能试验方法	以适合我国国情。