

中华人民共和国医药行业标准
YY/T1754.5—XXXX

医疗器械临床前动物研究 第5部分：用于
评价硬脑（脊）膜补片修复性能的兔硬脑膜
缺损实验模型

Preclinical animal study of medical devices—Part 5: Experimental model of dural
defect in rabbit for evaluating the repair performance of dural (spinal) membrane
patch

(点击此处添加与国际标准一致性程度的标识)

(草案稿)

2024年8月

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

前 言

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》的规定起草。

本文件是YY/T 1754《医疗器械临床前动物研究》的第5部分。YY/T 1754已经发布了以下部分：

- 第1部分：通用要求；
- 第2部分：诱导糖尿病大鼠皮肤缺损模型；
- 第3部分：用于评价补片组织学反应与生物力学性能的动物腹壁切口疝模型；
- 第4部分：用于评价敷料促愈合的急性创伤模型；
- 第5部分：用于评价硬脑（脊）膜补片修复性能的兔硬脑膜缺损实验模型；
- 第6部分：超声刀急性和慢性试验动物模型。

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。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会（SAC/TC 248）归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：

引 言

- YY/T 1754旨在建立医疗器械临床前动物研究的具体试验方法，拟由5个部分构成。
- 第 1 部分：通用要求。目的在于给出医疗器械临床前动物研究的通用要求。
 - 第 2 部分：诱导糖尿病大鼠皮肤缺损模型。目的在于给出诱导糖尿病大鼠皮肤缺损模型的构建方法。
 - 第 3 部分：用于评价补片组织学反应与生物力学性能的动物腹壁切口疝模型。目的在于给出腹腔内置补片组织学反应与生物力学性能的测试与评价方法。
 - 第 4 部分：用于评价敷料促愈合的急性创伤模型。目的在于给出评价创面敷料促愈合性能的急性创伤模型的测试与评价方法。
 - 第 5 部分：用于评价硬脑（脊）膜补片修复性能的兔硬脑膜缺损实验模型。目的在于给出评价硬脑（脊）膜补片修复性能的兔硬脑膜缺损模型的测试与评价方法。
 - 第 6 部分：超声刀急性和慢性试验动物模型。目的在于给出评价超声刀急性和慢性试验安全性及有效性动物模型的测试与评价方法。

医疗器械临床前动物研究 第5部分：用于评价硬脑膜补片修复性能的兔硬脑膜缺损实验模型

1 范围

本文件规定了新西兰白兔硬脑膜缺损实验模型的制备方法。
本文件适用于硬脑膜补片修复性能的测试与评价。

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 16886.2 医疗器械生物学评价 第2部分：动物福利要求

3 术语和定义

GB/T 16886.2界定的术语和定义适用于本文件。

4 动物的选择

推荐选用健康的，体重3.0 kg~3.5 kg新西兰白兔，雌雄不限。宜使用质量合格的实验动物。动物数量的选择宜结合试验目的、产品类型、评价指标及评价方法的准确性等以及统计学因素来综合考虑确定。

注：一般推荐每个周期设置4~5只动物进行观察。

5 主要仪器设备

常用手术器械、动物麻醉监护设备、病理检查设备等。

6 手术过程

6.1 对照样品的选择

宜选择材质、结构设计、作用原理方面相似的境内已上市同类产品作为对照样品。
可设置阴性对照组，即仅制造缺损不进行修补。

6.2 硬脑膜缺损模型的制备

6.2.1 术前准备

动物术前禁食12 h。测温，称重，取血。常规方式全身麻醉，头部手术部位备皮、消毒、铺巾。确认动物麻醉（肌肉松弛）。

6.2.2 开颅骨窗

以距两眼中心处向后2cm~3 cm为起点，头皮正中纵行切口，长约4cm~5cm，用拉钩牵开头皮，分离骨膜，暴露颅骨；在冠状缝后，中线一侧用高速电钻形成直径约12 mm 骨窗（如图1），暴露硬脑膜；

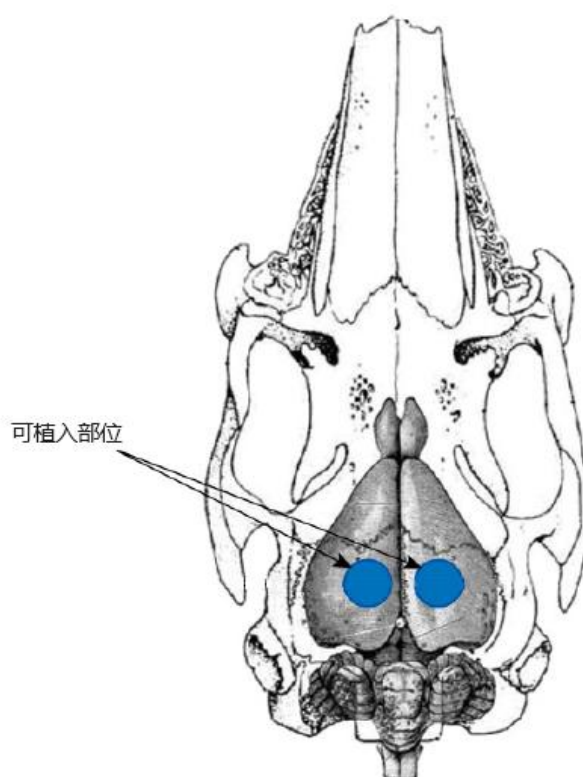


图1 颅骨缺损部位图示

6.2.3 硬脑膜缺损

在不破坏蛛网膜的情况下，在颅骨缺损中心剪出直径约8 mm硬脑膜缺损并去除硬脑膜，硬脑膜缺损边缘距离颅骨窗约2 mm。注意术中采用严格的外科无菌操作技术。

6.2.4 硬脑膜补片植入

将实验组产品按照使用说明书进行处理，将样品修剪至直径约12mm~15mm的圆形，按产品说明书将样品贴附于硬脑膜缺损部位，硬脑膜补片与缺损边缘重叠约2mm。植入完成后止血，清除异物，观察术区无活动性出血后使用无菌生理盐水反复冲洗伤口。用纱布吸干术区液体，5分钟内观察并记录植入部位是否有脑脊液渗出和补片的贴附情况。观察4-0缝合线间断缝合头皮后。将实验兔送回饲养笼。

对照组同法进行试验。

6.3 观察时间点的选择

宜参照样品使用说明书来选择观察时间点。对含有可降解材料的产品，观察时间点的选择宜考虑产品的预期降解时间。

7 围手术期护理

术后待动物苏醒恢复后，常规饲养。在术后 2 h 内观察动物，观察动物是否有异常情况，如呼吸急促，伤口出血等情况，每日给予抗生素消炎，连续7d。

8 结果观察与评价

8.1 即时修补效果

植入补片后，待术区无活动性出血后使用无菌生理盐水反复冲洗伤口，5分钟内观察并记录植入部位是否有脑脊液渗出和补片的贴附情况。

8.2 临床观察

术后七天每日观察 1 次，而后每周观察 1 次。包含但不限于以下指标：

- a) 进食进水情况；
- b) 伤口愈合情况：具体观察是否有红肿、积液、分泌物、伤口开裂；
- c) 体重情况、体温情况；
- d) 脑部不良反应：具体观察精神状态（如过于安静、无兴趣、易怒/躁动、呕吐、昏迷、震颤、惊厥等），运动状态（如肢体抽搐、肢体瘫痪、步态姿势改变等）；
- e) 脑脊液漏：术区渗液、头部倾斜、畏光、颅穹肿胀等。

具体观察指标见表 1。

表 1 动物临床观察记录表

动物编号			日期					
临床症状		症状程度						
大体观察	饮食	正常饮食						
		少量进食						
		不吃不喝						
	尿便性状	正常排泄						
		少量排泄						
		腹泻、排泄颜色异常						
		大小便失禁						
	体重（kg）	/						
	体温（℃）	/						
	伤口	正常						
		红肿						
		积液						
		分泌物						
		伤口开裂						
脑部不良 反应	精神状态	正常						
		过于安静/无兴趣						
		呕吐						
		易怒/躁动						
		昏迷						
		震颤						

	运动状态	惊厥							
		正常							
		肢体瘫痪							
		步态、姿势改变							
	脑脊液漏	正常							
		术区脑脊液漏							
		头部倾斜							
		畏光							
		颅穹肿胀							
	其他异常								

注：1. 每只动物 1 份表格；2. 术后 7 天每日观察，后续每周观察 1 次，除体温和体重需要记录数值外，其他项目可以√或/表示；3. 若观察期间动物死亡，停止评分，并记录现象。

8.3 血液学检测

术前和处死前收集每只动物的血液样本进行血液学检测，以评估健康状况和全身感染情况。

8.4 病理学检查

8.4.1 大体观察：

动物分批在术后相应观察时间点麻醉观察，但不限于以下指标：

- a) 手术区域：头皮愈合情况、皮下积液、钙化、皮下囊肿、硬结、脑脊液漏、感染、脑膨出等；
- b) 脑组织：如粘连、脑出血等；
- c) 植入物：植入后补片位置稳定性、补片与大脑粘连情况（见表 2）、补片与周围组织的融合情况等情况。

表 2 补片与脑组织粘连情况评价

评分	粘连强度	粘连面积
0 分	补片与组织接触位置无粘连发生	
1 分	有 1~2 处轻微粘连，一拉即开	粘连比例 25%以下
2 分	2 处以上粘连，尚能分离，分离后无痕迹	粘连比例 25%~49%
3 分	多处粘连，较难分离；或粘连不多但需要锐性器械或电热分离	粘连比例 50%~74%
4 分	粘连成团，需要锐性器械或电热分离	粘连比例 75%以上

综合评价的复合指标为粘连情况的优良率，粘连情况优良即为临床可接受的粘连情况（据表 3），公式如下：

粘连情况优良率= $\frac{\text{粘连情况复合评分为优或良的例数}}{\text{总例数}} \times 100\%$

表 3 粘连情况复合评分表

	粘连面积评分				
粘连强度评分	0	1	2	3	4
0	优	NA	NA	NA	NA
1	NA	优	优	良	NA
2	NA	优	良	良	中
3	NA	中	中	中	中
4	NA	差	差	差	差

统计分析：实验数据以均值±标准差表示。两组比较采用均数 t 检验，多组比较采用单因素方差分析。P 值≤0.05 为有统计学意义。

d) 脑脊液白细胞计数：抽取脑脊液，尽快混匀、涂片、染色、封片，然后进行白细胞计数。

8.4.2 组织学评价（HE染色、Masson染色）：

动物分批在术后相应观察时间点被实施人道安乐死。切取大脑与覆盖的硬脑膜以及硬脑膜补片，用于制备标本，期间注意保护硬脑膜与脑组织界面。将标本置于中性福尔马林中固定，脱钙后，用石蜡包裹后制作切片，HE 染色和 Masson 染色后进行病理学分析。

评价内容包括但不限于以下指标：

- a) 植入部位脑组织反应：脑水肿、脑出血、脑炎性反应、免疫排斥、纤维增生情况、新生血管形成、新生组织情况、脂肪浸润等，见表 4、表 5；
- b) 植入物：植入物降解程度（如适用）等。

表 4 组织学评价系统-细胞类型/反应

细胞类型/反应	记分				
	0	1	2	3	4
多形核白细胞	0	极少，1phf~5phf	6phf~10phf	重度浸润	满视野
淋巴细胞	0				
浆细胞	0				
巨噬细胞	0				
巨细胞	0	极少，1phf~2phf	3phf~5phf	重度浸润	成片分布
坏死	0	极少	轻微	中度	重度

注：phf=高倍（400×）视野。

表 5 组织学评价系统-组织反应

反应	记分				
	0	1	2	3	4
新血管形成	0	轻微毛细血管增生，局灶性，1个~3个芽	4组~7组毛细血管增生，辅以成纤维细胞结构	较大范围的毛细血管增生，辅以成纤维细胞结构	广泛毛细血管增生，辅以成纤维细胞结构
纤维化	0	局限性区域	中度厚区域	厚区域	广泛区域

脂肪浸润	0	极少量脂肪细胞 伴纤维化	数层脂肪细胞 和纤维化	植入部位脂肪 细胞聚集区域 延伸扩大	植入物周围完全 被脂肪细胞包绕
------	---	-----------------	----------------	--------------------------	--------------------

9 结果评价

以大体粘连情况和组织学为主要评价指标半定量评分，评价试验样品的修复性能，见表 6；以临床观察、血液学检测指标为次要评价指标进行结果比较并评价，将试验样品与已上市对照样品的进行比较。

表 6 组织反应程度计分系统

平均计分	反应程度
0.0~2.9	无刺激
3.0~8.9	轻微刺激
9.0~15.0	中度刺激
大于 15	重度刺激

10 记录和报告

记录观察结果并形成一份最终报告并且将对最终研究报告的任何修改以报告修改单的形式形成文件。试验报告宜至少包括：

- a) 试验样品和对照样品信息；
- b) 实验动物信息；
- c) 试验过程及术后护理情况；
- d) 试验结果及评价。

保存所有原始数据、文件、方案、最终报告和样本。原始记录包括手术过程照片和大体标本、病理标本、切片和拍照记录图片等。