

ICS 35.240.80

CCS C 30



# 团体标准

T/CEATEC XXX—2025

## 免疫调控生物材料 第1部分:基础表征 与评价指南

Immunomodulatory biomaterials — Part 1: Guidelines for basic  
characterization and evaluation  
(征求意见稿)

2025-X-XX 发布

2025-X-XX 实施

中国欧洲经济技术合作协会 发布

# 目 次

前言 .....	II
1 范围 .....	1
2 规范性引用文件 .....	1
3 术语和定义 .....	1
4 分类 .....	2
4.1 按免疫调控功能分类 .....	2
4.2 按材料来源分类 .....	2
4.3 按应用形式分类 .....	2
5 基础表征方法 .....	2
5.1 物理性质表征 .....	2
5.2 化学性质表征 .....	3
5.3 力学性能表征 .....	4
5.4 微观结构表征 .....	4
6 生物学评价 .....	5
6.1 体外生物学评价 .....	5
6.2 体内生物学评价 .....	5
7 数据处理与结果判定 .....	6
7.1 数据处理 .....	6
7.2 结果判定规则 .....	6
7.3 结果复检 .....	6
8 测试报告与样品保存 .....	6
8.1 测试报告 .....	6
8.2 样品保存 .....	6
8.3 记录管理 .....	7

## 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。

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。

本文件由中国欧洲经济技术合作协会提出并归口。

本文件起草单位：。

本文件主要起草人：。

本文件为首次编制。

# 免疫调控生物材料 第1部分：基础表征与评价指南

## 1 范围

本文件规定了免疫调控生物材料的分类、基础表征方法、生物学评价、数据处理与结果判定、测试报告与样品保存。

本文件适用于医疗领域中用于免疫调节、组织修复、炎症干预等场景的生物材料。

## 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 1033.1 塑料 非泡沫塑料密度的测定 第1部分：浸渍法、液体比重瓶法和滴定法

GB/T 2410 透明塑料透光率和雾度的测定

GB/T 6040 红外光谱分析方法通则

GB/T 16594 微米级长度的扫描电镜测量方法通则

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 16886.4 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 16886.5 医疗器械生物学评价 第5部分：体外细胞毒性试验

GB/T 16886.6 医疗器械生物学评价 第6部分：植入后局部反应试验

GB/T 16886.10 医疗器械生物学评价 第10部分：皮肤致敏试验

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 16886.23 医疗器械生物学评价 第23部分：刺激试验

GB/T 19466.2 塑料 差示扫描量热法（DSC） 第2部分：玻璃化转变温度的测定

GB/T 19500 表面化学分析 X射线光电子能谱分析方法通则

GB/T 19587 气体吸附BET法测定固态物质比表面积

GB/T 21650.1 压汞法和气体吸附法测定固体材料孔径分布和孔隙度 第1部分：压汞法

GB/T 24368 玻璃表面疏水污染物检测 接触角测量法

GB/T 30904 无机化工产品 晶型结构分析 X射线衍射法

GB/Z 35959 液相色谱-质谱联用分析方法通则

JY/T 0581 透射电子显微镜分析方法通则

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1

**免疫调控生物材料** immune-regulating biomaterials

能够通过与生物体免疫系统相互作用，主动或被动调节免疫细胞功能、细胞因子分泌或免疫应答强度，以实现特定生物学目的的一类生物材料。

### 3.2

**免疫激活型材料** immune-activating materials

可刺激免疫细胞增殖、活化，促进促炎因子或免疫效应分子释放，增强机体特异性或非特异性免疫应答的生物材料。

### 3.3

#### 免疫抑制型材料 immune-suppressive materials

可抑制免疫细胞过度活化，减少炎症因子分泌，缓解免疫排斥反应或自身免疫反应的生物材料。

### 3.4

#### 免疫平衡调节材料 immune-balance regulating materials

能够调节免疫应答处于适度水平，既避免免疫功能低下，又防止免疫过度激活的生物材料。

### 3.5

#### 基础表征 basic characterization

对免疫调控生物材料的物理性质、化学性质、力学性质及微观结构等基本属性进行的系统分析与测定。

## 4 分类

### 4.1 按免疫调控功能分类

具体分类如下：

- a) 免疫激活型材料：如负载抗原的纳米载体材料、免疫佐剂功能材料等；
- b) 免疫抑制型材料：如抗炎性聚合物材料、免疫细胞凋亡诱导材料等；
- c) 免疫平衡调节材料：如多功能细胞因子调控材料、免疫细胞表型调节材料等。

### 4.2 按材料来源分类

具体分类如下：

- a) 天然生物材料：包括胶原蛋白、壳聚糖、海藻酸盐、明胶等天然高分子材料及其衍生物；
- b) 合成高分子生物材料：包括聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚己内酯(PCL)等合成高分子材料；
- c) 无机生物材料：包括钛合金、镁合金等金属材料，羟基磷灰石等陶瓷材料；
- c) 复合材料：由两种或两种以上不同类型材料复合而成，如PLGA/壳聚糖复合支架、羟基磷灰石/胶原蛋白复合涂层材料等。

### 4.3 按应用形式分类

具体分类如下：

- a) 植入式材料：如组织工程支架、植入式缓释载体等；
- b) 体表接触材料：如创面修复敷料、生物相容性涂层等；
- c) 体液接触材料：如血液净化膜、药物递送载体等。

## 5 基础表征方法

### 5.1 物理性质表征

#### 5.1.1 密度测定

按 GB/T 1033.1 规定的浸渍法进行测定：

- a) 样品尺寸应不小于  $5\text{mm} \times 5\text{mm} \times 5\text{mm}$ ，每组样品数量不少于 3 个；
- b) 测试环境温度为  $(23 \pm 2)^\circ\text{C}$ ，相对湿度为  $(50 \pm 5)\% \text{RH}$ ；
- c) 测量结果应精确至  $\pm 0.001\text{g}/\text{cm}^3$ ；
- d) 典型材料密度范围如下：

- 天然生物材料：1.0g/cm<sup>3</sup>~1.3g/cm<sup>3</sup>；
- 合成高分子材料：0.9g/cm<sup>3</sup>~1.5g/cm<sup>3</sup>；
- 无机生物材料：金属类 2.0g/cm<sup>3</sup>~10.0g/cm<sup>3</sup>，陶瓷类 3.0g/cm<sup>3</sup>~4.0g/cm<sup>3</sup>。

### 5.1.2 热稳定性分析

按 GB/T 19466.2 规定的方法进行差示扫描量热 (DSC) 和热重 (TGA) 分析：

- a) DSC 测试：升温速率 10℃/min，温度范围 25℃~300℃，记录玻璃化转变温度 (T<sub>g</sub>)、熔点 (T<sub>m</sub>) 和分解温度 (T<sub>d</sub>)；
- b) TGA 测试：升温速率 10℃/min，温度范围 25℃~600℃，记录失重 5% 时的温度及最大失重速率温度。
- c) 性能要求：材料的分解温度 (T<sub>d</sub>) 应不低于 200℃，TGA 失重 5% 时的温度应不低于 150℃。

### 5.1.3 光学性质测定

#### 5.1.3.1 透光率

采用分光光度计进行测定，波长范围为 400nm~700nm，样品厚度为 (1.0±0.1) mm，对于声明为透明的材料，其透光率应不小于 80% (GB/T 2410)。

#### 5.1.3.2 折射率

采用阿贝折射仪进行测定，测试温度为 (25±0.5)℃，测量精度应达到 ±0.0001，天然高分子材料折射率一般为 1.45~1.55。

### 5.1.4 表面润湿性表征

采用接触角测量仪 (GB/T 24368)，去离子水为测试液体，液滴体积 5 μL，每组样品测试 5 个不同位置，取平均值。接触角 ≤90° 为亲水性材料，>90° 为疏水性材料，免疫调控生物材料宜为亲水性或弱疏水性 (接触角 40°~90°)。

## 5.2 化学性质表征

### 5.2.1 化学成分分析

应按照以下方法进行：

- a) 元素组成：采用 X 射线光电子能谱 (XPS) (GB/T 19500)，检测深度 1nm~10nm，元素含量精度 ±0.1%；
- b) 官能团分析：采用傅里叶变换红外光谱 (FTIR) (GB/T 6040)，测试范围 4000cm<sup>-1</sup>~400cm<sup>-1</sup>，分辨率 4cm<sup>-1</sup>，扫描次数 32 次，明确特征官能团峰位置；
- c) 离子释放检测：采用电感耦合等离子体发射光谱 (ICP-OES)，检测金属离子浓度，检测限 ≤0.01mg/L，模拟体液中 28 天离子释放总量 ≤0.1mg/cm<sup>2</sup>。

### 5.2.2 表面电荷测定

采用 ζ 电位仪，测试介质为 pH 7.4 的磷酸盐缓冲液 (PBS)，样品浓度 0.1mg/mL，测试温度 (25±1)℃，ζ 电位绝对值宜为 10mV~30mV。

### 5.2.3 降解性能评价

#### 5.2.3.1 体外水解降解

样品在 (37±1)℃、pH 7.4 的 PBS 缓冲液中浸泡，定期测量重量损失率，计算降解速率。重量损失率按公式 (1) 计算：

$$\omega = \frac{(m_0 - m_t)}{m_0} \times 100\% \quad (1)$$

式中：

- ω——重量损失率 (%)；
- m<sub>0</sub>——初始重量 (g)；
- m<sub>t</sub>——t 时刻重量 (g)。

#### 5.2.3.2 酶解降解

根据材料类型选择对应的酶溶液 (如胶原蛋白酶、脂肪酶)，酶浓度 1mg/mL，pH 7.4，(37±1)℃ 条件下孵育，记录降解时间和降解产物。

#### 5.2.3.3 降解产物分析

采用液相色谱-质谱联用 (LC-MS) (GB/Z 35959)，检测降解产物种类和浓度。

### 5.2.4 杂质含量检测

应按照以下方法进行：

a) 重金属残留：采用电感耦合等离子体质谱（ICP-MS）法测定，其中铅（Pb） $\leq 10 \mu\text{g/g}$ ，镉（Cd） $\leq 1 \mu\text{g/g}$ ，汞（Hg） $\leq 0.1 \mu\text{g/g}$ ，砷（As） $\leq 2 \mu\text{g/g}$ ；

b) 微生物限度：依据 GB/T 16886.1，细菌总数 $\leq 100\text{CFU/g}$ ，霉菌和酵母菌总数 $\leq 10\text{CFU/g}$ ，不得检出致病菌（大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌）。

### 5.3 力学性能表征

采用万能材料试验机和纳米压痕仪，测试条件（ $23 \pm 2$ ） $^{\circ}\text{C}$ ，湿度（ $50 \pm 5$ ）% RH，每组不少于 5 个样品。关键力学指标及要求见表 1。

表 1 部分免疫调控生物材料力学性能要求

材料类型	测试状态	拉伸强度 (MPa)	断裂伸长率 (%)	弹性模量 (MPa)	肖氏硬度 (Shore D)
天然高分子材料 (胶原蛋白)	干态	$\geq 3.0$	$\geq 50$	100~300	20~40
	湿态	$\geq 1.0$	$\geq 30$	50~150	10~30
合成高分子材料 (PLA)	干态	$\geq 5.0$	$\geq 30$	200~400	40~60
	湿态	$\geq 3.0$	$\geq 20$	100~250	30~50
PLGA/壳聚糖复合材料	干态	4.3~5.4	14.7~107	75~354	35~55
	湿态	4.1~5.0	12.5~88	44~228	25~45
金属材料 (镁合金)	干态	$\geq 150$	$\geq 10$	40000~60000	-
陶瓷材料 (羟基磷灰石)	干态	$\geq 5.0$ (抗压)	-	8000~12000	60~80

注：金属材料力学性能为抗压强度，陶瓷材料为压缩强度。

#### 5.3.1 动态力学性能

采用动态力学分析仪（DMA），温度范围 $-50^{\circ}\text{C}$ 至 $150^{\circ}\text{C}$ ，频率 1Hz，升温速率 $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ，记录储能模量（ $E'$ ）、损耗模量（ $E''$ ）和损耗因子（ $\tan \delta$ ）， $\tan \delta$  峰值对应的温度为玻璃化转变温度，性能要求在体温范围内（ $36^{\circ}\text{C} \sim 37.5^{\circ}\text{C}$ ）材料力学性能稳定。

#### 5.3.2 微观力学性能

采用原子力显微镜（AFM），轻敲模式，扫描范围 $5 \mu\text{m} \times 5 \mu\text{m}$ ，测量材料表面纳米硬度和弹性模量，纳米硬度宜为 $0.1\text{GPa} \sim 1.0\text{GPa}$ ，弹性模量 $1\text{GPa} \sim 10\text{GPa}$ ，与人体组织力学性能匹配。

### 5.4 微观结构表征

#### 5.4.1 形貌分析

应按照以下方法进行：

a) 扫描电子显微镜（SEM）（GB/T 16594）：加速电压 $5\text{kV} \sim 20\text{kV}$ ，放大倍数 $100 \sim 10000$ 倍，观察材料表面及断面形貌，记录孔隙结构、粒径分布等；

b) 透射电子显微镜（TEM）（JY/T 0581）：加速电压 $100\text{kV} \sim 200\text{kV}$ ，观察纳米尺度材料的内部结构和分散状态。

#### 5.4.2 晶体结构分析

采用 X 射线衍射（XRD）（GB/T 30904），Cu K $\alpha$  辐射，管电压 $40\text{kV}$ ，管电流 $40\text{mA}$ ，扫描范围 $5^{\circ} \sim 80^{\circ}$ ，扫描速度 $5^{\circ}/\text{min}$ ，计算结晶度和晶胞参数；结晶度要求：天然高分子材料 $10\% \sim 30\%$ ，合成高分子材料 $30\% \sim 60\%$ ，陶瓷材料 $\geq 60\%$ 。

#### 5.4.3 孔隙结构表征

采用氮气吸附-脱附法（GB/T 19587）和压汞法（GB/T 21650.1），测定孔隙率、孔径分布和比表面积。组织工程用免疫调控材料孔隙率宜为 $60\% \sim 90\%$ ，平均孔径 $50 \mu\text{m} \sim 500 \mu\text{m}$ ，比表面积 $\geq 10\text{m}^2/\text{g}$ 。

## 6 生物学评价

### 6.1 体外生物学评价

#### 6.1.1 细胞毒性试验

按照 GB/T 16886.5 采用 MTT 法执行体外细胞毒性试验。免疫调控生物材料细胞毒性应 $\leq$ 1 级。

#### 6.1.2 免疫细胞功能评价

##### 6.1.2.1 巨噬细胞极化

将 RAW 264.7 巨噬细胞与材料共培养 48h，采用流式细胞术检测 CD86（M1 型标志物）和 CD206（M2 型标志物）表达率。免疫激活型材料 CD86 表达率 $\geq$ 50%，免疫抑制型材料 CD206 表达率 $\geq$ 40%。

##### 6.1.2.2 细胞因子分泌

采用流式荧光发光法检测细胞因子分泌水平，检测指标及参考范围见表 2。

表 2 细胞因子分泌参考范围（pg/mL）

细胞因子	促炎因子参考范围	抗炎因子参考范围	免疫调控要求
IL-1 $\beta$	<50	-	低于促炎阈值
TNF- $\alpha$	<80	-	低于促炎阈值
IL-6	<100	-	低于促炎阈值
IL-4	-	>30	高于抗炎阈值
IL-10	-	>50	高于抗炎阈值
IFN- $\gamma$	<60	-	低于促炎阈值

##### 6.1.2.3 淋巴细胞增殖

采用 CCK-8 法检测淋巴细胞增殖率，免疫激活型材料增殖率 $\geq$ 150%，免疫抑制型材料增殖率 $\leq$ 80%，刺激指数 $\leq$ 2.0。

#### 6.1.3 血液相容性试验

##### 6.1.3.1 溶血试验

按照 GB/T 16886.4 执行，溶血率 $<$ 5%为合格。

##### 6.1.3.2 血小板粘附试验

血小板浓度  $2 \times 10^8$  个/mL，孵育 1h 后，SEM 观察血小板粘附形态，粘附密度 $\leq$ 50 个/ $\text{mm}^2$ ，无明显聚集。

##### 6.1.3.3 凝血功能

检测活化部分凝血活酶时间（APTT）和凝血酶原时间（PT），与阴性对照组相比，变化率 $\leq$ 20%。

### 6.2 体内生物学评价

#### 6.2.1 植入试验

按照 GB/T 16886.6 执行，材料应与周围组织无明显排斥，免疫激活型材料周围有适量免疫细胞浸润，免疫抑制型材料周围炎症反应轻微。

#### 6.2.2 致敏性试验

按照 GB/T 16886.10 执行，采用豚鼠最大化试验，诱导期和激发期观察皮肤反应，致敏率 $\leq$ 10%为合格。

#### 6.2.3 全身毒性试验

按照 GB/T 16886.11 执行，急性毒性试验采用小鼠经口或静脉注射，观察 14 天， $LD_{50} > 5000\text{mg/kg}$ ；亚慢性毒性试验采用大鼠重复给药 28 天，检测血液生化指标（ALT/AST $\leq$ 50U/L）、器官重量变化（ $\leq$ 10%），无明显全身毒性反应。

#### 6.2.4 皮肤刺激实验

按照 GB/T 16886.23 执行，皮肤刺激反应评分应不大于 0.5 分（无刺激）。

#### 6.2.4 免疫调控功能验证

采集动物外周血和脾脏组织，流式细胞术检测免疫细胞亚群比例，ELISA 检测血清中细胞因子水平，实时荧光定量 PCR 检测免疫相关基因表达。材料能够实现预期的免疫调控效果，且无异常免疫反应。

## 7 数据处理与结果判定

### 7.1 数据处理

应按照以下规定进行：

- a) 所有测试项目均应设置至少 3 个平行样品，试验数据以“平均值±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ )”表示；
- b) 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析，组间比较采用 t 检验或方差分析， $P < 0.05$  为差异有统计学意义；
- c) 检测结果的相对标准偏差 (RSD) 应  $\leq 10\%$ ，否则应重新测试。

### 7.2 结果判定规则

#### 7.2.1 合格判定

同时满足以下所有条件的免疫调控生物材料判定为合格：

- a) 物理性质、化学性质、力学性能、微观结构表征结果均在本文件规定范围内；
- b) 体外评价：各项指标均符合本文件规定，无明显细胞毒性、溶血反应和异常免疫细胞激活；
- c) 体内评价：动物无明显中毒症状，组织炎症反应轻微，免疫调控功能符合设计要求；
- d) 综合判定：评价结果一致，材料具有良好的生物相容性和预期的免疫调控功能，可判定为合格。

#### 7.2.2 不合格判定

出现以下任一情况判定为不合格：

- a) 关键指标（包括细胞毒性、致敏率、溶血率）不符合要求；
- b) 非关键指标有 3 项及以上不符合要求；
- c) 试验数据存在明显异常，且无法通过重复试验验证。

### 7.3 结果复检

应按照以下规定进行：

- a) 初次测试不合格的样品，允许在排除试验误差后进行复检，复检样品数量应加倍；
- b) 复检结果仍不合格的，判定为最终不合格；
- c) 复检结果合格的，应对初次不合格原因进行分析，并在测试报告中说明。

## 8 测试报告与样品保存

### 8.1 测试报告

测试报告应至少包含以下内容：

- a) 报告编号、测试日期、委托单位、样品名称、样品编号、样品规格及数量；
- b) 测试依据（本文件编号及名称，相关引用标准）；
- c) 测试项目、测试方法、测试设备型号及校准情况；
- d) 测试数据、统计分析结果、图表（包括 SEM 照片、DSC 曲线、流式分析图等）；
- e) 结果判定结论（合格/不合格）；
- f) 异常情况说明（如样品损坏、测试中断等）；
- g) 测试人员签字、审核人员签字、检测机构盖章。

### 8.2 样品保存

应按照以下规定进行：

- a) 测试剩余样品应密封保存，保存条件为温度  $(4 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、避光、干燥，合格样品保存 6 个月，不合格样品保存 12 个月；

- b) 保存样品应做好标识，注明样品名称、编号、保存日期及保存人；
- c) 超过保存期限的样品，经检测机构批准后按规定程序处置。

### 8.3 记录管理

应按照以下规定进行：

- a) 所有测试原始记录（包括仪器参数、观察结果、数据计算等）应采用纸质或电子形式存档；
  - b) 纸质记录应字迹清晰、不可涂改，电子记录应设置访问权限并定期备份；
  - c) 记录存档期限不少于 3 年，以备查阅。
-