

《外科植入物用抗菌不锈钢加工材》团体标准编制说明

1 工作简况

1.1 任务来源

316LCu不锈钢是中国科学院金属研究所自主开发的一种具有抗感染功能的新型医用不锈钢，获得多项与该新材料研究与应用相关的科研项目支持，包括：

（1）金属植入材料功能化设计与生物适配机制研究，国家973项目“新型医用材料的功能化设计及生物适配基础科学问题研究”子课题（2012CB619101），负责人：杨柯，2012-2016。

（2）含铜不锈钢对冠脉支架内再狭窄的抑制作用，国家自然科学基金面上项目（51171186），负责人：杨柯，2011-2015。

（3）生物功能化含铜不锈钢的相关材料学问题研究，国家自然科学基金面上项目（51371168），负责人：杨柯，2013-2017。

（4）抗菌医用金属新材料的相关科学问题研究，国家自然科学基金重点项目（51631009），负责人：杨柯，2016-2021。

（5）粗糙表面含铜金属的促成骨与抑制细菌粘附的协同作用研究，国家自然科学基金面上项目31870954，负责人：杨柯，2019-2022。

（6）含Cu抗菌不锈钢，国家重点研发计划项目“高强高耐蚀不锈钢及应用”子课题（2016YFB0300205），负责人：杨春光，2016-2021。

1.2 起草工作组单位

本标准由中国科学院金属研究所主导起草，苏州森锋医疗器械有限公司参与起草。

1.3 主要工作过程和团体标准和主要起草人及其所做工作

中国科学院金属研究所杨柯研究员领导的研究团队一直从事新型医用金属材料及相关植入器件的研究与开发工作，在新型医用不锈钢（含铜不锈钢、高氮无镍不锈钢等）、可降解镁合金、含铜钛合金等新型医用金属材料研究及其医学应用方面，具有丰富的工作积累和研究经验，在国内外具有一定知名度。在含铜不锈钢的成分设计、制备、组织结构、力学性能、耐蚀性能、工艺性能、抗菌性能、富铜相析出行为等方面开展了大量的相关研究工作，特别是在含铜不锈钢的生物医学功能探索方面在国际上具有独创性，包括促成骨、促血管内皮化、抑制动脉平滑肌细胞增殖、抗凝血、抗尿道结石等生物医学功能。研究团队已相继研究开发出奥氏体、铁素体、马氏体等多种结构类型的含铜抗菌不锈钢新材料，其中医用316LCu已获得国家发明专利授权，并开展了多方面的体内外抗菌（感染）性能研究，并且建立了中国科学院金属研究所企业标准（Q/KJ.J05.20—2013《外科植入物用含铜抗菌不锈钢》）。316LCu不锈钢已经通过了四川医疗器械生物材料和制品检验中心的全部生物学性能检测。已授权的相关发明专利有：

（1）一种降低支架内再狭窄发生率方法及其专用不锈钢材料，任玲，杨柯，ZL 201110252828.2。

（2）一种新型医用抗菌不锈钢，杨春光，任玲，杨柯，ZL 201410219935.9。

相关研究结果已发表如下文章：

- (1) Antibacterial effect of 317L stainless steel contained copper in prevention of implant-related infection in vitro and in vivo, Hongwei Chai, Lei Guo, Xiantao Wang, Yuping Fu, Junlin Guan, Lili Tan, Ling Ren, Ke Yang, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 22 (2011), 2525-2535.
- (2) In vitro study of role of trace amount of Cu release from Cu-bearing stainless steel targeting for reduction of in-stent restenosis, Ling Ren, Lu Xu, Jingwen Feng, Yang Zhang, Ke Yang, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 23 (2012), 1235-1245.
- (3) Preliminary study of anti-infective function of a Cu-bearing stainless steel, Ling Ren, Ke Yang, Lei Guo, Hong-wei Chai, *Materials Science and Engineering C*, 32 (2012), Issue 5, 1204-1209.
- (4) Antibacterial Activity against *Porphyromonas gingivalis* and Biological Characteristics of Antibacterial Stainless Steel, Dan Zhang, Ling Ren, Yang Zhang, Nan Xue, Ke Yang, Ming Zhong, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 105 (2013), 51-57.
- (5) Osteogenic ability of Cu-bearing stainless steel, Ling Ren, Hoi Man Wong, Chun Hoi Yan, Kelvin W.K. Yeung, Ke Yang, *Journal of Biomedical Materials Research: Part B*, 103 (2015), 1433-1444.
- (6) A novel nano-copper-bearing stainless steel with reduced Cu²⁺ release only inducing transient foreign body reaction via affecting the activity of NF- κ B and Caspase 3, Lei Wang, Ling Ren, Tingting Tang, Kerong Dai, Ke Yang, Yongqiang Hao, *International Journal of Nanomedicine*, 10 (2015) 6725-6739.
- (7) Effect of Cu-bearing stainless steel on inflammation after stent implantation, Jinzhao Li, Ling Ren, Shuyuan Zhang, Guogang Ren, Ke Yang, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 26 (2015), 114.
- (8) Bio-functional Cu Containing Biomaterials: a New Way to Enhance Bio-adaption of Biomaterials, Jin Shujing, Ren Ling, Yang Ke, *Journal of Materials Science & Technology*, 32 (2016), Issue 9, 835-839.
- (9) An investigation of the antibacterial ability and cytotoxicity of a novel Cu-bearing 317L stainless steel, Da Sun, Dake Xu, Chunguang Yang, M. Babar Shahzad, Ziqing Sun, Jin Xia, Jinlong Zhao, Tingyue Gu, Ke Yang, and Guixue Wang, *Scientific Report*, 6 (2016), 29244.
- (10) Effect of surface passivation on corrosion resistance and antibacterial properties of Cu-bearing 316L stainless steel, Jinlong Zhao, Dake Xu, M. Babar Shahzad, Qiang Kang, Ying Sun, Ziqing Sun, Shuyuan Zhang, Ling Ren, Chunguang Yang, Ke Yang, *Applied Surface Science*, 386 (2016), 371-380.
- (11) Copper precipitation behavior and mechanical properties of Cu-bearing 316L austenitic stainless steel: A comprehensive cross-correlation study, Tong Xi, M. Babar Shahzad, Dake Xu, Jinlong Zhao, Chunguang Yang, Min Qi, Ke Yang, *Materials Science & Engineering A*, 675 (2016), 243-252.
- (12) Effect of copper addition on mechanical properties, corrosion resistance and antibacterial property of 316L stainless steel, Tong Xi, MB Shahzad, Dake Xu, Ziqing Sun, Jinlong Zhao, Ke Yang, *Materials Science and Engineering C*, 71 (2016), 1079-1085.
- (13) Antimicrobial Cu-bearing stainless steel scaffolds, Qiang Wang, Ling Ren, Xiaopeng Li, Shuyuan Zhang, Timothy B. Sercombe, Ke Yang, *Materials Science and Engineering: C*, 68 (2016), 519-522.
- (14) Effect of surface passivation on corrosion resistance and antibacterial properties of Cu-bearing 316L stainless steel, Jinlong Zhao, Dake Xu, M. Babar Shahzad, Qiang Kang, Ying Sun, Ziqing Sun, Shuyuan Zhang, Ling Ren, Chunguang Yang, Ke Yang, *Applied Surface Science*, 386 (2016), 371-380.
- (15) A novel ureteral stent material with antibacterial and reducing encrustation properties, Jing Z, Cao Z, Ling R, Chen S, Zhang B, Rui L, Ke Y, *Materials Science & Engineering C*. 68 (2016), 221-228
- (16) Evaluation of promoting effect of a novel Cu-bearing metal stent on endothelialization process from in vitro and in vivo studies, Jin Shujing, Wang Tongmin, Yang Ke, et al. , *Scientific Reports*, 7 (2017), Issue 1, 17394.

- (17) Nano-copper-bearing stainless steel promotes fracture healing by accelerating the callus evolution process, Lei Wang, Guoyuan Li, Ling Ren, Xiangdong Kong, Yugang Wang, Xiuguo Han, Wenbo Jiang, Kerong Dai, Ke Yang, Yongqiang Hao, International Journal of Nanomedicine, 12 (2017), 8443-8457.
- (18) In vitro study on infectious ureteral encrustation resistance of Cu-bearing stainless steel, Jing Zhao, Ling Ren, Bing chun Zhang, Zhi qiang Cao, KeYang, Journal of Materials Science & Technology, 33 (2017), Issue 12, 1604-1609.
- (19) Antibacterial activity of copper-bearing 316L stainless steel for the prevention of implant-related infection, Yifu Zhuang, Shuyuan Zhang, Ke Yang, Ling Ren, Kerong Dai, Journal of Biomedical Materials Research: B, 108 (2019), 484-495.
- (20) Antibacterial durability and biocompatibility of antibacterial-passivated 316L stainless steel in simulated physiological environment, Jinlong Zhao, Zhaofeng Zhai, Da Sun, Chunguang Yang, Xinrui Zhang, Nan Huang, Xin Jiang, Ke Yang, Materials Science and Engineering: C, 100 (2019), 396-410.
- (21) Passivation potential regulating corrosion resistance and antibacterial property of 316L-Cu stainless steel in different simulated body fluids, Yujun Sun, Jinlong Zhao, Lichu Liu, Tong Xi, Chunguang Yang, Qi Li, Ke Yang, Materials Technology: Advanced Performance Materials, 36 (2021), No.2, 118-130.

主要起草人杨柯为《外科植入物用抗菌不锈钢》标准制定小组组长，负责标准起草小组会议召集，工作计划制定、调研工作组织实施，综合研究及具体任务分解等工作；主要起草人任玲，主要负责本标准的起草以及对提供样品的检测数据分析等工作；主要起草人张书源，主要负责本标准的起草、资料收集整理以及对提供样品的检测数据分析等工作；杨春光，从事材料冶金与加工制备等方面参与标准起草；魏翔，从事材料应用方面参与标准的起草。

2 确定学会团体标准主要技术内容（如技术指标、参数等）的论

2.1 316LCu 不锈钢的成分设计

316LCu不锈钢的化学成分设计是以国标GB 4234.1-2017《外科植入物 金属材料 第1部分：锻造不锈钢》中的医用不锈钢的化学成分为基础，添加适量铜元素进行设计的，如表1所示。

表 1 316LCu 不锈钢化学成分（wt.%）

牌号	C	Si	Mn	P	S	Cr	Ni	Mo	Cu	Fe
316LCu	≤ 0.030	≤ 1.00	≤ 2.00	≤ 0.025	≤ 0.010	17.00~ 19.00	13.00~ 15.00	2.25~ 3.00	4.0~ 5.0	余量

2.2 316LCu 不锈钢板材的显微组织和力学性能

经过锻造、热轧、冷轧、固溶处理后的316LCu不锈钢板材的显微组织如图1所示，其力学性能见表2所示。

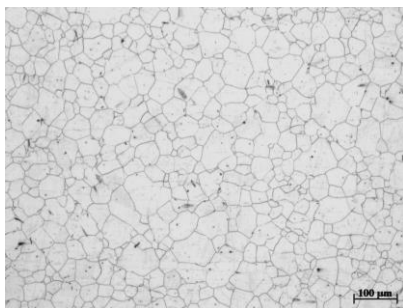


图 1 316LCu 不锈钢板材的光学显微组织

表 2 316LCu 不锈钢板、带材的力学性能测试结果

状态	厚度, mm	抗拉强度, R_m /MPa	规定非比例延伸强度, $R_{p0.2}$ /MPa	延伸率, A/%
退火	0.3	561	240	45.0
	1	550	230	46.5
	2	545	225	48.5
	5	543	210	50.0
	10	530	201	55.5

2.3 316LCu 不锈钢棒、丝材的显微组织和力学性能

经过锻造、热轧、冷拔、固溶处理后的316LCu不锈钢棒材的显微组织如图2所示，其综合力学性能如表3所示。

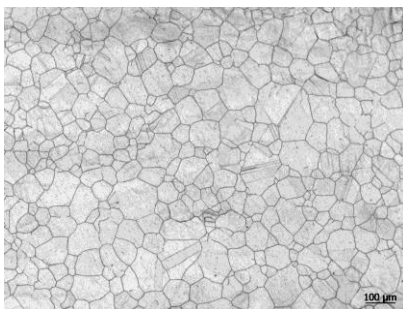


图 2 316LCu 不锈钢棒材的显微组织

表1 316LCu 不锈钢棒、丝材的室温力学性能

状态	直径, mm	抗拉强度, R_m /MPa	屈服强度, $R_{p0.2}$ /MPa	延伸率, A/%	断面收缩率, Z/%
退火	1.0	565	261	41.0	65.0
	2.0	550	247	42.5	65.5
	5.0	540	215	42.0	67.0
	10.0	530	195	43.0	68.0
	20.0	523	201	45.0	71.0

2.4 316LCu 不锈钢的抗菌性能

按照国标GB/T 21510-2008《纳米无机材料抗菌性能检测方法》对316LCu不锈钢进行抗菌性能检测。抗菌效果如图3所示，定量计算结果显示316LCu不锈钢对金黄色葡萄球菌的抗菌率为99.9%。

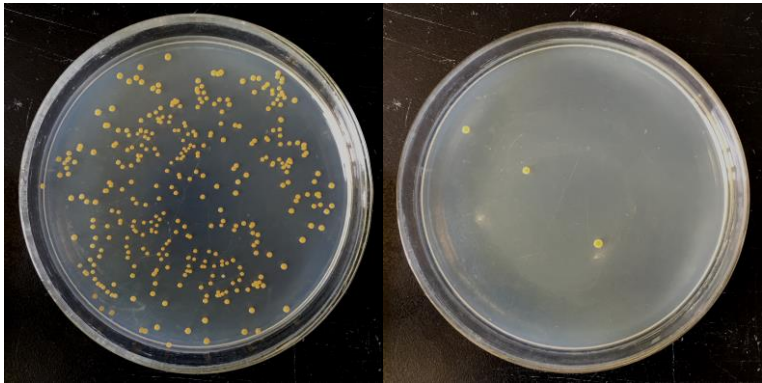


图 3 316LCu 不锈钢对金黄色葡萄球菌的抗菌效果照片

3 主要试验（验证）的分析、综述报告，技术经济论证，预期的经济效果

3.1 主要实验的分析

3.1.1 板材性能

316LCu不锈钢板材退火后的成品抗拉强度为530~561MPa，屈服强度为201~240MPa，延伸率为45.0~55.5%。其性能与国标规定的医用不锈钢基本相同。

根据以上性能测试结果，本标准规定316LCu不锈钢板材的力学性能如下：

牌号	交货状态	抗拉强度， R_m /MPa	规定非比例延伸强度， $R_{p0.2}$ /MPa	断后延伸率， A /%
316LCu	退火	$490 \leq R_m \leq 690$	≥ 190	≥ 40
国标要求	退火	$490 \leq R_m \leq 690$	≥ 190	≥ 40

3.1.2 棒、丝材性能

316LCu不锈钢棒、丝材退火后的成品抗拉强度为523~565MPa，屈服强度为201~261MPa，延伸率为41.0~45.0%，断面收缩率为65.0~71.0%。其性能与国标规定的医用不锈钢基本相同。

根据以上性能测试结果，本标准规定316LCu不锈钢棒、丝材的力学性能如下：

牌号	交货状态	抗拉强度， R_m /MPa	规定非比例延伸强度， $R_{p0.2}$ /MPa	断后延伸率， A /%
316LCu	退火	$490 \leq R_m \leq 690$	≥ 190	≥ 40
国标要求	退火	$490 \leq R_m \leq 690$	≥ 190	≥ 40

3.2 综述报告

植入物使用时发生感染带来的后果是十分严重的。以心血管支架为例，截止到2012年在文献中可查的感染病例虽然仅有16例，但是后果都十分严重。支架感染会导致植入部位出现脓肿，堵塞血管，易造成血管破裂。所以，尽管支架感染的发病率不高，患者的死亡率却高达25~50%，也引起人们极大的关注。目前造成感染的机制尚不清楚，可能是手术过程中支架污染或细菌从穿刺部位进入。同时，支架植入过程造成血管损伤，降低了局部免疫能力。药物洗脱支架延缓内皮化的作用也会增加感染的几率。目前报道的案例中，引起感染的细菌大部分为金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌和B组链球菌。应对支架感染的主要手段是静脉注射抗生素，若是细菌表现出较强的耐药性，则辅助外科清创手术或取出支架。但是外科手术对治疗支架感染的效果有限，手术后患者的死亡率高达50%。因此，开发自身具有抗菌功能的新型医用不锈钢材料是有效预防感染发生重要保证。

20世纪90年代，日本的日新钢铁公司首先开发出一系列抗菌不锈钢，包括含Cu铁素体系、含Cu马氏体系和含Cu奥氏体系不锈钢。通过不锈钢中Cu离子的持续释放，可起到强烈的杀菌作用。中国科学院金属研究所通过在不锈钢冶炼过程中直接添加Cu元素，在我国率先开发出系列含铜不锈钢并且实现了初步的量化生产。该团队开发的316LCu医用抗菌不锈钢对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌等具有强烈的杀菌能力，且能够明显抑制细菌在不锈钢表面上形成生物膜，因而会大大降低不锈钢植入引发的细菌感染风险，动物体内植入研究也证实了316LCu不锈钢对发生感染的强烈抑制作用。

316LCu不锈钢是一种整体型抗菌金属材料，是中国科学院金属研究所开发的具有自主知识产权的新型医用抗菌不锈钢，应用前景广泛。目前正在推动316LCu不锈钢在骨科、心血管支架、普通外科手术器械等相关产品中的应用。

3.3 经济效果

据报道，仅在美国，每年就有多达200万例的院内感染发生，其中有100万例的院内感染是因植入医疗器械而引发。在英国，每年因治疗植入医疗器械引发的细菌感染需要花费700万~1100万英镑。而且，感染患者需要长期服用抗菌类药物，严重者需要经历二次手术，清除病灶，取出植入医疗器械，给患者带来了精神和经济压力。随着越来越多的耐药细菌的出现，对细菌感染的治疗愈加困难。2011年欧洲流行的肠出血性大肠杆菌、超级细菌使人类社会充分意识到了抗菌类药物的滥用导致病原菌耐药水平不断提高带来的危害，以及临床感染治疗难度的加大。为此，2011年我国卫生部、总后勤部制定下发了《2011年抗菌药物临床应用专项整治活动方案》，决定在全国、全军范围内开展抗菌药物临床应用的专项整治活动。可以预见，预防与治疗植入物引发的细菌感染势必朝着解决植入医疗器械材料自身设计问题的方向发展。自身具有抗菌功能的新型医用金属材料的研究开发，为发展抗菌金属植入器械产品奠定了材料基础，可为有效降低植入物相关感染风险提供新的途径，应用前景极为广阔。

本团标的建立，提供一种可靠的抗感染医用不锈钢棒材和板带材性能，更好的保证外科植入器械临床使用安全性316LCu将填补国内外空白，具有重大经济和社会意义。

本标标的建立，提供一类可供应用的医用抗菌不锈钢板材和棒、丝材，从而可有效降低临床中与植入器械相关的感染风险。目前国内外尚无抗菌不锈钢植入器械产品，316LCu抗菌不锈钢的应用，将会有助于提高我国医疗器械产品的国际竞争力，促进我国相关产业的快速发展，具有重大的经济和社会意义。

4 采用国际标准的程度及水平的简要说明

目前没有 316LCu 的相关国际标准。

5 与有关的现行法律、法规和强制性标准的关系

本标准的要求与现行法律、法规、规章和强制性标准的关系不矛盾、不冲突，其相互关系协调、融合、妥洽。

6 重大分歧意见的处理经过和依据

无

7 其他应予说明的事项

无