

乳腺组织定位标记物关键原材料质量控制研究

李知翼

上海市医疗器械化妆品审评核查中心, 上海 200020

DOI:10.61369/MRP.2026070004

摘 要 : 乳腺癌发病率日益升高, 影像学引导下活检后植入乳腺组织定位标记物已成为精准定位病灶、辅助手术切除和随访的重要手段。该类植入器械风险等级高, 必须从原材料端实施全生命周期质量控制。本文梳理了金属类(不锈钢、纯钛、镍钛合金)、高分子材料类(可吸收与不可吸收)及其他材质(如陶瓷、有源设备)等标记物的结构特点与临床性能需求, 明确了关键材料属性及对应的国家标准与行业标准。在此基础上, 依据《医疗器械生产质量管理规范》及植入性器械附录, 构建了涵盖原材料分级管理、供应商管理、进货检验、生产储存全过程的质量控制框架。同时, 从设计开发、采购、生产管理和仓储等环节提炼出现场核查要点, 以评估企业原材料质量控制体系的有效性。本文为乳腺组织定位标记物原材料质量管理提供了可操作的框架与核查依据, 有助于保障产品的安全性和有效性。

关 键 词 : 乳腺组织标记物; 原材料; 质量控制

Research on Quality Control of Key Raw Materials for Localization Markers in Breast Tissue

Li Zhiyi

Shanghai Medical Device and Cosmetic Evaluation and Inspection Center, Shanghai 200020

Abstract : With the increasing incidence of breast cancer, the implantation of localization markers in breast tissue after imaging-guided biopsy has become an important method for precise lesion localization, surgical resection assistance, and follow-up. These implantable devices, which carry a high risk level, necessitate comprehensive lifecycle quality control starting from the raw material stage. This paper reviews the structural characteristics and clinical performance requirements of markers made from various materials, including metals (stainless steel, pure titanium, nickel-titanium alloy), polymers (absorbable and non-absorbable), and other materials (such as ceramics and active devices). It clarifies the key material properties and corresponding national and industry standards. Based on the "Good Manufacturing Practice for Medical Devices" and the appendix for implantable devices, a quality control framework covering the entire process of raw material classification management, supplier management, incoming inspection, production, and storage is established. Additionally, key points for on-site inspection are extracted from stages such as design and development, procurement, production management, and warehousing to assess the effectiveness of a company's raw material quality control system. This paper provides an operational framework and inspection basis for raw material quality management of localization markers in breast tissue, contributing to ensuring product safety and effectiveness.

Keywords : breast tissue markers; raw materials; quality control

一、研究背景

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,其发病率在世界范围内呈现上升趋势,是威胁女性健康的重要疾病之一。随着现代医学技术的快速发展,早期有效的诊断和筛查方法能够改善乳腺癌患者生存率和提高其生活质量。

影像学引导下乳腺活检后植入组织标记夹,已成为临床常规操作,可精准定位肿瘤位置。在临床中,会在影像学引导下对乳腺可疑病灶行核心穿刺活检,获取组织样本。若可疑病灶体积较小,影像学引导下活检可完整切除病灶。若病理结果提示恶性,则需进行开放手术进周围组织清扫。由于术中无法定位原病灶位置。为解决这一问题,穿刺活检的最后一步会在可疑病灶处植入

乳腺组织标记物,标记切除部位,以方便进行开放手术组织清扫,或便于日后随访。随着广泛应用,乳腺组织标记物还可用于多病灶活检时评估病变范围、实现模态间对照、避免良性病灶重复活检、新辅助化疗后精准定位等方面。^[1]

目前市场标记物种类繁多,在材质、形状上各有不同。但是作为植入类的医疗器械,其风险等级较高。为保障产品的风险可接受,应当对医疗器械全生命周期进行管理,作为发挥核心作用的乳腺组织标记物,需要从原材料端就进行严格的质量控制,从原材料的材质、生产过程、生产环境,到原材料进货检验、储存直至生产,进行全流程的质量控制。^[2]

本研究目标是梳理目前乳腺组织标记物的不同种类,并对其原材料质量控制进行梳理,形成质量控制框架,并根据该框架建

立现场核查要点。

二、产品类型

未使用标记物前，若穿刺活检结果提示需手术切除，需通过影像识别残余病灶、定位活检后血肿或乳腺组织周围解剖标志来定位靶病灶。这种方法需切除更大手术标本以提高靶病灶切除成功率，但即便标本更大，切缘阳性率仍高于“微创乳腺活检+标记物放置”的模式。采用活检后放置乳腺组织标记物的方式，可精准定位活检病灶。

因此对于此类产品，其临床需求为具有影像学下可精准识别性能的植入类产品。需要此类产品具有超声可识别性能、较好的生物相容性，和保证其不在组织内位移。针对这三种不同的临床性能指标，将目前此类产品分为三大类。^[3]

（一）金属类材质标记物

通常为纯金属材质，由不锈钢、纯钛或者镍钛合金制成。其形状常见有带状、翼状、弹簧夹状。

纯钛是临床中使用最为广泛的标记物材质之一，具有较好的生物相容性。钛材质标记物在 MRI 环境下产生的伪影大小适中，适合作为活检位置的可靠标识。不锈钢标记物在 X 射线下可视度较高，但其在 MRI 中引发的大尺寸伪影可能遮蔽活检周围病灶细节，在 MRI 导向定位中的实用性受限。镍钛合金类标记物其特点为超弹性和形状记忆功能，基于此特性，使其便于通过细针进行推动，在针管内为细长形态，释放后在体内展开成预设的特定形状三维立体形状标记物，从而实现精准定位并防止有效位移。

另外还有与标记物配合使用的乳腺定位丝，通常为镍钛合金材料。标记物释放后定位丝近端会留在体外，以便术中可沿着定位丝找到目标病灶。

（二）高分子材料标记物

此类产品通常为金属标记物与高分子材料配合使用，其中高分子材料分为可吸收与不可吸收两大类。

可吸收材料通常分为聚乳酸（PLA）、聚乙醇酸（PGA）及其共聚物（PGLA）等，并配合纯金属标记物。乳腺组织沿着可吸收高分子材料支架进行生长，随后可吸收支架逐渐降解，金属标记物则留在原本肿瘤位置，提供稳定的、不宜移位的肿瘤显影功能。不可吸收材料通常采用聚乙烯醇（PVA）或壳聚糖，其中，聚乙烯醇为亲水性高分子材料，力学性能良好，与金属标记物组成复合型组织标记物。可实现永久性超声增强的功能。壳聚糖为天然碱性多糖，具有优异的生物相容性和抗菌性能，作为长期植入器械，生物安全性较好，经加工后可直接制成标记物主体，在 MRI 下几乎无伪影。高分子材料相比金属更加柔软，因此组织运动顺应性更好。但由于其密度较低，因此在 X 射线或钼靶下显影效果相对较弱。

（三）其他材质标记物

陶瓷类乳腺组织标记物采用氧化锆作为核心，外覆一层热解碳涂层。热解碳具有良好的生物相容性。作为永久植入且非吸收的标记物，由于其非磁性材料的缘故，使得陶瓷类植入物在 MRI 环境下相对安全。在 X 射线及超声下也均可显影，满足多模态的显影需求。

通过恒磁场定位的乳腺组织标记物采用植入无源电磁波反射

器，通过被特定探头激活后反射独特信号，来判断标记物的位置、深度。由红外光接收器和微型晶体管称职。此类植入物在多模态影像学下成像清晰，但也具有位移的风险。^[4]

三、关键材料属性及符合的标准

原材料的标准制定需要考虑产品的设计需求，并且和风险相结合。除了需要满足通用材料标准外，必须基于产品特性和风险分析，建立一套适应本产品的原材料关键性能指标清单和接受标准，这是建立有效原材料质量控制体系的关键。

性能指标	性能要求	原材料	标准
相变温度	在规定温度下可以处于超弹性状态	镍钛合金	GB/T 24627-2023
抗拉强度	提供静态夹持力	金属类材料	GB 4234.1-2017
弹性模量	材质固有属性		GB/T 24627-2023
抗拉强度	提供静态加持力		GB/T 13810-2017
机械性能	抗挤压力、回缩率	可吸收材料	YY/T 0661-2017
	吸收速率	不可吸收材料	YY/T 1803-2021
化学性能	化学五项、甲醛残留	高分子材料	中国药典 YY/T 1803-2021
		镍钛合金	GB/T 24627-2023
	材料牌号	不锈钢	GB 4234.1-2017
		钛	GB/T 13810-2017
不溶性微粒	低微粒数量	高分子材料	中国药典 GB/T 8368-2018
无菌	产品应无菌	所有原材料	中国药典
细菌内毒素	低生物负载	所有原材料	中国药典
降解产物	降解产物应当无毒、可被人体吸收	可吸收材料	GB/T 16887 系列标准
生物相容性	具有良好的生物相容性	所有植入物	GB/T 16886 系列标准
电气安全	有源类设备应当符合其设计需求	有源类植入物	GB 9706.1-2020

四、基于质量管理体系的原材料控制方法

基于产品原材料、相关标准及材料属性的研究，以《医疗器械生产质量管理规范》、《医疗器械生产质量管理规范附录植入性医疗器械》为基础，构建一个可操作的原材料质量控制框架。贯穿原材料从供应商筛选到生产、上市后监测的全生命周期。^[5]

（一）原材料分级管理要点

应依据原材料对产品安全性、有效性影响的潜在程度，结合原材料工艺的稳定性，进行综合风险分级。

基于目前法规，一般将原材料分为 A（关键）、B（重要）、C（一般）三类。其中：

A 类（关键原材料）：与产品核心安全有效性直接相关，此类原材料失效可导致严重伤害。通常包括：

（1）与血液/组织直接/长期接触的主体材料：如长期植入的乳腺组织标记物、标记物推送系统中接触血液的针管针芯等。

（2）内包装材料：如吸塑盒、透析袋等。

B 类（重要原材料）：对产品功能或安全有重要影响，但是失

效后不直接影响产品使用性能或影响程度相对较低。例如：

（1）关键辅助材料：如乳腺组织标记物推送系统中的手柄等。

（2）主要加工助剂：如粘接剂、硅油等。

C类（一般原材料）：对产品安全有效性影响较小或仅为辅助功能的材料。

在设定分级时首要考虑该物料与产品质量属性的直接关联度和生产工艺对产品特性的影响程度，如：对于植入人体的乳腺定位标记物，应当全部分类为A类物料。

基于分类，可对不同级别的原材料进行分级管控：

A类物料：需建立合格供方名录并进行审核；进货检验应当覆盖进货检验要求全部性能；基于严格统计的抽样方法进行检验；要求供应商提供每批材质证明；对环境有要求的，需要求供应商提供定期环境监测报告；原材料具有可追溯性。

B类物料：需进行供应商评估；执行关键性能项目进货检验；建立批次追溯记录；按规范要求储存。

C类物料：可进行基本资质审核；执行入厂核对与外观检验；建立批次追溯记录。

（二）原材料过程控制要点

应当基于国家标准（GB）、行业标准（YY），并参考国际标准（如ASTM、ISO），以及同类产品技术规范等，结合本产品自身特点，从风险出发，依据产品设计风险、工艺风险和临床使用风险的风险分析，建立原材料的采购质量标准。^[6]

（1）采购与供应商管理

应当选择建立质量体系，具有稳定生产能力，和相应技术能力的供应商。对供应商进行相应的评审。

（2）验收与放行

应当对不同材料类型的原材料制定不同的进货检验规程，包括其原材料特质，如：金属类原材料应当明确元素含量及牌号，高分子类原材料应当控制其化学性能。应当明确抽样规则、抽样量及接收标准。对于需让步放行的批次，应当严格分析其让步放行原因，如与原材料本身质量相关则不建议让步放行。

（3）生产与储存

应当结合原材料特点明确原材料的储存条件，明确仓储湿度、温度要求，并进行日常监控，如：可降解原材料需进行干燥储存、镍钛合金需进行防尘处理、不可降解原材料由于其较好吸水性，应当进行干燥储存。

无需清洗进入洁净车间的原材料应当进行双层密封保存，在运输、传递过程中应当保证物料不被破坏污染。退库物料应当有明确批号标识和货位卡记录。

五、现场核查要点

现场核查以《医疗器械生产质量管理规范》《医疗器械生产质量管理规范附录植入性医疗器械》为依据，旨在评估企业是否建立完整可追溯的原材料质量控制体系。核查基本从风险管理角度出发，分析评估对原材料的采购、生产、检验流程是否有效降低风险。以确保乳腺标记物类产品临床使用的安全有效性。

现场核查时关注以下关键点：

1.设计开发：企业是否对原材料的选型进行分析评估与验证。是否识别相应法规标准并输出标准清单。企业是否输出原材料的质量标准，对于A类原材料，至少应当明确原材料材质、牌号、成分信息等。是否对原材料生产环境进行规定。原材料的性能指标检验方法学是否经过验证。

2.采购过程：企业是否建立合格供方名录，并进行供方管理。是否与供应商签订质量协议，明确原材料的性能指标，接受标准。生产记录所使用原材料是否满足可追溯要求：如采购订单、采购合同、签收单、进货检验记录，货位卡入库记录。供方提供的出厂检验报告是否满足原材料可追溯要求：如金属原材料炉号，化学成分信息；高分子材料CAS号、牌号信息。

3.生产管理：原材料从仓库至洁净间程序是否符合洁净度要求（如：从低洁净等级至高洁净等级应当进行清洗，不可直接进入万级车接）。生产过程中原材料传递是否规范，防止物流交叉。物料清洗过程验证是否充分（如：清洗时间上下限、烘干温度时间上下限），是否对助剂残留进行验证。现场生产设备预设参数、生产记录中的参数是否在验证参数范围内。生产批记录中原材料领用日期、数量、生产时间是否可追溯，是否对物料平衡进行管理。

4.仓储管理：仓储环境是否符合物料特性，并进行日常监控。原材料出入库记录是否完整。

六、结论

乳腺组织定位标记物的安全有效性对原材料的质量控制要求较高。本研究系统梳理了该产品的材质类型与关键性能指标，基于风险管理和全生命周期理念，建立了以分级管理为核心、覆盖供应商筛选、标准建立、过程控制及生产储存的原材料质量控制框架，并据此形成了具体、可落地的现场核查要点。该框架有助于企业完善原材料质量标准与过程控制，提升产品可追溯性与合规性，也为监管机构开展植入性医疗器械现场检查提供了技术参考。后续随着新材料与新工艺的不断发展，原材料质控体系还需结合临床风险持续更新与细化，以进一步保障患者安全。

参考文献

- [1]Vijayaraghavan, G.R. et al. (2023) ‘Savi-Scout Radar Localization: Transitioning from the traditional wire localization to wireless technology for surgical guidance at Lumpectomies’, Seminars in Ultrasound, CT and MRI, 44(1), pp. 12 – 17. doi:10.1053/j.sult.2022.10.004.
- [2]Koo, J.H. et al. (2019) ‘Comparison of breast tissue markers for tumor localization in breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy’, Ultrasonography, 38(4), pp. 336 – 344. doi:10.14366/usg.19004.
- [3]组织标记在乳腺疾病精准诊疗中的应用 (2021), Beijing, 人民卫生出版社.
- [4]可视化经皮穿刺乳腺组织定位标记临床应用专家共识与技术操作意见（2020）中华医学会外科学分会乳腺外科学组中华外科杂志，2020,58(03)
- [5]国家药品监督管理局.《医疗器械生产质量管理规范》. 2025.
- [6]ISO 13485:2016. Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes.