构建微粒控制防线：基于风险分类的无菌医疗器械生产环境、工艺用水/气系统管控要点

1. 不溶性微粒的概念

不溶于水或有机溶剂，不可代谢，肉眼不可见的颗粒物（通常粒径在 1μm 至 50μm 之间）。

2. 微粒的分类

（1）按来源划分

a. 内源性微粒，因医疗器械材料理化性质改变产生的析出物，例如降解析出物、结晶析出（如甘露醇低温结晶）、脂质体聚集；

b. 外源性微粒，在生产、运输、贮存或使用期间引入的污染物；

c. 过程性微粒，器械材料与包材相互作用，或器械材料相互作用的产物。

（2）按材质划分

a. 无机微粒，硬度较高，易引起血管机械损伤；

b. 有机高分子微粒，可诱发炎症或过敏反应；

c. 生物性微粒，存在热原或微生物污染风险；

d. 脂质微粒，堵塞微循环，导致肉芽肿形成。

（3）按粒径划分

药典以 10μm 及 25μm 作为关键阈值，依据为毛细血管直径（最窄处为 5~8μm）：

a. 1~10μm，可被巨噬细胞吞噬，大量蓄积引发慢性炎症；

b. ≥10μm，阻塞小毛细血管（如肺、脑部微循环）；

c. ≥25μm，直接栓塞中等血管，造成急性缺血；

d. ≥50μm，肉眼可见，归为“可见异物”类别；

药典将≥50μm 微粒纳入“可见异物”管理，与不溶性微粒构成递进式防护体

系。

3. 不溶性微粒的危害

无菌医疗器械中的不溶性微粒（如金属碎屑、玻璃纤维、聚合物脱落物等）因直接侵入人体无菌环境，其危害显著高于非无菌器械。此类微粒不仅造成物理损伤与炎症反应，还可能作为微生物载体或损害器械功能。

（1）炎症反应

炎症反应是机体对损伤因子（如病原体、外伤、化学刺激物）的防御性生理反应，核心作用为清除有害物质、修复损伤组织。但若反应失控，会由保护机制转为疾病诱因。

例如，不溶性微粒进入人体后，可随血液流动，刺激损伤血管内壁，使血管壁状态改变、表面不光滑，促使血小板黏附，形成血栓，造成局部堵塞与供血不足，组织因缺氧产生水肿和静脉炎症。当粒径大于毛细血管直径的微粒输入人体后，会直接堵塞毛细血管，引发水肿与炎症，导致循环障碍，引起器官功能衰竭，甚至危及生命。小动脉的阻塞会抑制氧化代谢或其他代谢过程，造成细胞损伤与器官坏死。

（2）肉芽肿

肉芽肿是机体对难以清除的刺激物（如病原体、异物、持续抗原）形成的慢性炎症病灶，本质为免疫细胞包裹致病因子、隔离损害的防御结构。

人体最细的毛细血管直径约为 5.0μm。过去认为只有大于 5.0μm 的微粒才可能堵塞毛细血管，如今已明确：微粒的危害及其损害程度微粒的数量、大小、理化特性和空间结构均影响其程度。直径小于毛细血管的微小颗粒同样能够诱发肉芽肿。纤维类微粒异物尤其容易促使组织增生形成肉芽肿，其中肺部是主要受累的。

3）栓塞

栓塞指血流中异常物质（栓子）随血液流动阻塞远端血管的病理现象，可引起局部组织缺血、坏死甚至死亡。

成人毛细血管直径为 6~8μm，婴儿毛细血管直径仅 3μm。较大微粒进入人体血液循环后，会直接阻塞毛细血管。微粒阻塞常见于脑、肺、肾、肝或眼底，

导致这些部位发生不同程度的坏死或损伤，若涉及眼部和肺部，可能引起眼中央视网膜动脉和肺动脉闭锁不全等疾病。

4）其他

例如肿瘤、过敏样反应、热原样反应。

4. 无菌医疗器械生产中微粒污染的控制

在医疗器械制造过程中，微粒广泛存在于水、空气（生产环境）、工艺流程、工作人员及原材料中。微粒与微生物常以“生物粒子”（细菌无法移动，可依附于空气悬浮微粒，随气流和布朗运动长期漂浮于空气中）形式存在。

为预防和清除微粒污染，组织应严格遵循《医疗器械生产质量管理规范附录无菌医疗器械》、

《医疗器械生产质量管理规范附录植入性医疗器械》、《医疗器械生产质量管理规范附录体外诊断试剂》、YY/T0033 无菌医疗器械生产管理规范，并考虑以下方面。

1）生产环境的控制

GB/T25915.1-2021(ISO14644-1:2015)洁净室及相关受控环境 第 1 部分：按粒子浓度划分空气洁净度等级

GB/T25915.2-2021(ISO14644-2:2010) 洁净室及相关受控环境 第 2 部分：洁净室空气粒子浓度的监测

GB/T25915.5-2010(ISO14644-5:2004) 洁净室及相关受控环境第 5 部分：运行

2）工艺用水的控制

《医疗器械工艺用水检查要点指南》、《中国药典》等

3）工艺用气的控制

YY/T1540-2017 医用压缩空气

GB/T 13277.1 压缩空气第 1 部分：污染物净化等级

ISO 8573-1 压缩空气第 1 部分：杂质和质量等级

此外，医疗器械的生产过程不可避免地受到各工序的污染影响。因此，每位生产人员必须依照操作规范和工艺卫生要求进行生产，杜绝任何可能造成医疗器械污染的不当操作。所有措施需成为每个人的自觉行为，必须通过增强管理人员和生产人员的责任感来实现。

深圳市锦悦医疗工程有限公司