



中华人民共和国医药行业标准

YY/T ××××—××××

心血管植入物 心脏瓣膜修复器械

Cardiovascular Implants — Cardiac Valve Repair Devices

(征求意见稿)

××××-××-××发布

××××-××-××实施

国家药品监督管理局 发布

目 次

前言	I
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	2
4 缩略语	11
5 基本要求	12
6 器械描述	12
7 设计验证试验和分析 / 设计确认	15
附录 A (资料性附录) 本标准条文的原理	30
附录 B (规范性附录) 包装	33
附录 C (规范性附录) 产品标签、使用说明书和培训	34
附录 D (规范性附录) 灭菌	37
附录 E (资料性附录) 心脏瓣膜修复系统	38
附录 F (资料性附录) 心脏瓣膜修复系统的危险、相关失效模式和评价方法	40
附录 G (资料性附录) 儿科器械的体外试验指导原则	47
附录 H (资料性附录) 心脏瓣膜修复器械及其组件的一些物理和材料属性的示例和定义	49
附录 I (资料性附录) 适用于心脏瓣膜修复器械的材料和组件试验的标准示例	60
附录 J (资料性附录) 关于植入后器械材料性能改变的考虑	65
附录 K (资料性附录) 腐蚀评估	66
附录 L (资料性附录) 修复功能性能的体外评价指导原则	69
附录 M (资料性附录) 耐久性测试	73
附录 N (资料性附录) 疲劳评估	75
附录 O (资料性附录) 临床前体内评	80
附录 P (资料性附录) 临床研究期间的不良事件分类	83
附录 Q (资料性附录) 成像方案	88
附录 R (资料性附录) 瓣膜修复器械的临床研究终点：关于终点及其时间的建议	91
附录 S (资料性附录) 额外的器械设计评价要求	94
附录 T (资料性附录) 关于输送系统设计评价的指导原则	96
附录 U (资料性附录) 瓣膜成形环的临床前体外性能评估	98
参考文献	99

前 言

本标准按照GB/T 1.1—2009给出的规则起草。

本标准使用翻译法修改采用ISO 5910: 2018《心血管植入物和体外循环系统 心脏瓣膜修复器械》。

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。

本标准由国家药品监督管理局提出。

本标准由全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会心血管植入物分技术委员会(SAC/TC110/SC 2)归口。

本标准起草单位：

本标准主要起草人：

心血管植入物 心脏瓣膜修复器械

1 范围

本标准适用于所有预期作用于瓣膜装置或相邻解剖结构（例如：心室、冠状窦）来修复和 / 或改善人类自体心脏瓣膜的功能的心脏瓣膜修复器械（例如：瓣膜成形术器械、瓣叶夹闭装置、人工腱索等）。

本标准概述了通过风险管理来验证 / 确认心脏瓣膜修复系统的设计和制造的方法。通过风险评定选择适当的验证 / 确认试验和方法。此类试验包括心脏瓣膜修复系统的组件和材料的物理、化学、生物和机械性能的评估。试验还包括对成品心脏瓣膜修复系统的临床前体内评价和临床研究，以评估心脏瓣膜修复系统的安全性和有效性。

本标准规定了在有充分科学和 / 或临床证据的支持下的心脏瓣膜修复系统的操作条件和性能要求。

本标准不包括心脏再同步治疗（CRT）器械、瓣周漏闭合器械、不置入植入物的系统（例如：消融、射频瓣膜成形术）、带有含活细胞组件的心尖导管和器械。标准也不包括预期用途不是修复和 / 或改善人体心脏瓣膜功能的材料（例如：用于普通外科手术的补片材料和缝合线）。

YY/T 0640规定了无源外科植入物性能的通用要求，本标准可视为对YY/T 0640的补充。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是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 16886.1-2011 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（ISO 10993-1：2009，IDT）；

GB/T 16886.2-2011 医疗器械生物学评价 第2部分：动物福利要求（ISO 10993-2：2006，IDT）；

GB 18278.1-2015 医疗保健产品灭菌 湿热 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求（ISO 17665-1：2006，IDT）

GB 18279.1-2015 医疗器械保健产品灭菌 环氧乙烷 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求（ISO 11135-1：2007，IDT）

GB 18280-2000 医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 辐射灭菌（ISO 11137：1995，IDT）

GB/T 19633-2005 最终灭菌医疗器械的包装（ISO 11607：2003，IDT）

GB 19974-2005 医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及医疗器械灭菌工艺的设定、确认和常规控制的通用要求（ISO 14937：2000，IDT）

GB/T 27025-2008 检测和校准实验室能力的通用要求（ISO/IEC 17025：2005，IDT）

YY/T 0287-2017 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求（ISO 13485：2016，IDT）

YY/T 0297-1997 医疗器械临床调查（ISO 14155：1996，IDT）

YY/T 0316-2008 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用（ISO 14971：2007，IDT）

YY/T 0466.1-2016 医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第1部分：通用要求（ISO 15223-1：2012，IDT）

YY/T 0466.2-2016 医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第2部分：符号的制订、选择和确认（ISO 15223-1：2010，IDT）

YY/T 0640-2016 无源外科植入物 通用要求 (ISO 14630: 2012, IDT)

YY/T 0771.1-2009 动物源医疗器械 第1部分: 风险管理应用 (ISO 22442-1: 2007, IDT)

YY/T 0771.2-2009 动物源医疗器械 第2部分: 来源、收集与处置的控制 (ISO 22442-3: 2007, IDT)

YY/T 0771.3-2009 动物源医疗器械 第3部分: 病毒和传播性海绵状脑病 (TSE) 因子去除与灭活的确认 (ISO 22442-3: 2007, IDT)

YY/T 0771.4-2015 动物源医疗器械 第4部分: 传播性海绵状脑病 (TSE) 因子 (ISO 22112-4: 2010, IDT)

YY/T 0802-2010 医疗器械的灭菌 制造商提供的处理可重复灭菌医疗器械的信息 (ISO 17664: 2004, IDT)

YY 0970-2013 含动物源性材料的一次性使用医疗器械的灭菌 液体灭菌的确认和常规控制 (ISO 14160: 1998, IDT)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

注: 资料性附录中包含附加的定义。

3.1

非正常使用 abnormal use

医疗器械操作者或使用者超出制造商的任何风险控制范围的动作或动作的疏忽。

3.2

辅件 accessories

辅助植入和 / 或调整心脏瓣膜修复器械的专用工具, 不包括输送系统。

3.3

阳性对照组 active comparator

阳性对照 active control

已普遍认可或证明能安全有效用于相关病症的干预方法, 可用作比较心脏瓣膜修复器械的安全性和有效性的依据。

注: 阳性对照品通常是对病症的标准治疗。

3.4

精算分析 actuarial analysis

用于计算随时间的事件发生率的统计学技术。

注: 标准精算方法可用于计算在预先指定时间间隔内的无事件概率。当时间间隔接近零时, 此类方法被称为 Kaplan-Meier 方法。

3.5

不良事件 adverse event

AE

受试者、用户或其他人员发生的任何不良医疗事件、非预期疾病或损伤、任何不良临床体征 (包括异常实验室检查结果), 该事件与心脏瓣膜修复器械的植入、调整或操作未必相关。

3.6

辅助器械 auxiliary device

操作过程中使用的器械，不包括辅件（例如：鞘管、导丝）和输送系统。

3.7

反向压力 back pressure

闭合期间的跨瓣压差。

3.8

体表面积 body surface area**BSA**

人体的总表面积（ m^2 ）。

注：可按照体重（kg）和身高（cm）乘积除以3600之后取平方根的公式进行计算。参见参考文献[1][28]。

3.9

心脏指数 cardiac index

心输出量（[3.10](#)）（CO, L/min）除以体表面积（[3.8](#)）（BSA, m^2 ），单位为L/min/ m^2 。

3.10

心输出量 cardiac output**CO**

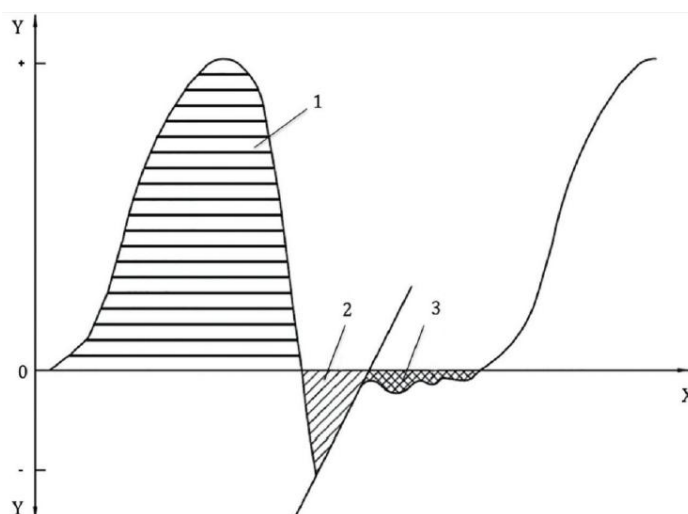
每搏量×心率。

3.11

关闭量 closing volume

一次循环返流量中与瓣膜关闭动作有关的流量部分。

注：参见图1。

**说明**

X——时间；

Y——流速；
1——前向流量；
2——关闭量；
3——泄漏量。

图1 一个循环周期流量波形和返流体积示意图

3.12

涂层 coating

涂覆于心脏瓣膜修复器械组件表面用以改善其特性的薄膜材料。

3.13

顺应性 compliance

半径变化与可变形管状结构（例如：瓣环、主动脉、血管）压力变化之间的关系，在本标准中定义为：

$$C = 100\% \times \frac{(r_2 - r_1) \times 100}{r_1 \times (p_2 - p_1)}$$

其中：

C——顺应性，单位为径向变化% / 100mmHg；

p_1 ——舒张压，单位为 mmHg；

p_2 ——收缩压，单位为 mmHg；

r_1 —— p_1 时的内径，单位为 mm；

r_2 —— p_2 时的内径，单位为 mm；

[ISO 25539-1, D.5.3.19.5]

3.14

组件连接材料 component-joining material

用于将心脏瓣膜修复器械组件装配起来的材料（例如：缝合线、粘合剂或焊剂），并以此成为植入器械的部件。

3.15

循环 cycle

在脉动流动条件下，心脏瓣膜完成一次完整启闭动作的过程。

3.16

循环率 cycle rate

单位时间完成循环的次数，通常用每分钟循环次数表示为次/min。

3.17

输送系统 delivery system

用于输送、释放、固定或调整器械至植入部位的系统。

3.18

设计确认 design validation

通过客观证据确保器械规范符合用户需求和预期用途（[3.35](#)）。

3.19

设计验证 design verification

通过客观证据确保设计输入符合设计输出的要求。

3.20

器械脱落 device embolisation

从预期记录的原始位置脱落至非预期且无治疗效果的位置。

3.21

器械失效 device failure

器械无法达到预期功能而引起危险。

3.22

器械移位 device migration

器械在植入部位内的相对于原始位置的非预期的移动或移位，该移动或移位尚未达到脱落的程度。

3.23

有效瓣口面积 effective orifice area**EOA**

基于流量和压力或速度数据得出的瓣膜开口面积。

注：对于体外试验，EOA定义为：

$$EOA = \frac{q_{vRMS}}{51.6 \times \sqrt{\frac{\Delta p}{\rho}}}$$

式中：

EOA ——有效瓣膜开口面积（cm²）；

q_{vRMS} ——正压差期间的前向流（ml/s）均方根；

Δp ——（在正压差期间所测）平均压差（mmHg）；

ρ ——试验液的密度（g/cm³）。

3.24

失效模式 failure mode

器械失效机理（[3.21](#)）。

3.25

随访 follow-up

对已接受心脏瓣膜修复器械治疗的受试者的持续评估。

3.26

前向流量 forward flow volume

一个循环中在前向流阶段从瓣膜中通过的流体体积，不包括通过瓣膜的任何返流。

注：参见图1。

3.27

断裂 fracture

先前完好的心脏瓣膜修复器械（[3.29](#)）的任何部分的完全分离。

3.28

瓣膜装置 heart valve apparatus

瓣膜装置包括主动脉瓣装置、二尖瓣装置、三尖瓣装置及肺动脉瓣装置。瓣膜装置通常包括但不仅限于瓣环、瓣叶和/或腱索等部分。

3.29

心脏瓣膜修复器械 heart valve repair device

预期通过作用于瓣膜或相邻解剖结构（例如：心室、冠状窦）来改善人类自体心脏瓣膜功能的植入物（[3.32](#)）。

3.30

心脏瓣膜修复系统 heart valve repair system

心脏瓣膜修复器械、输送系统、其他辅件（如适用）、包装、标签和说明。

3.31

成像模式 imaging modality

用于可视化和评估自体解剖结构和 / 或器械位置、几何形状和 / 或功能的方法。

3.32

植入物 implant

通过手术或非手术方式置入人体内并在术后留在原位的器械。

3.33

植入部位 implant site

心脏瓣膜修复器械的植入或释放位置。

3.34

适应症 indication for use

心脏瓣膜修复器械旨在治疗或改善的患者群体的临床病症。

3.35

预期用途 intended use

根据制造商提供的规定、说明书和相关信息植入心脏瓣膜修复器械的目的。

3.36

Kaplan-Meier方法 Kaplan-Meier method

考虑人群中每个人的实际事件日期时，用于计算事件发生率随时间变化的统计方法。

3.37

泄漏量 leakage volume

一次循环中瓣膜关闭阶段与泄漏相关的部分返流量。

注：参见图1。关闭量和泄漏量之间的分界点是根据标准规定确定的（图1中所示线性外推的一个实例）。

3.38

线性化率 linearized rate

事件总数除以评估的总时间。

注：一般来讲，该比率表示为每个患者年的百分比。

3.39

平均动脉压 mean arterial pressure

一次循环中的主动脉压对时间平均算术平均值。

3.40

平均跨瓣压差 mean pressure difference

在循环中正压差阶段，心脏瓣膜两端正压差对时间的算术平均值。

注：关于代表性的主动脉和二尖瓣血流和压力波形可参见图2。代表性的肺动脉和三尖瓣血流和压力波形可参见图3。

3.41

非结构性功能障碍 non-structural dysfunction

非心脏瓣膜修复器械本身的原因导致的器械功能异常或引起临床症状。

3.42

血管翳 pannus

组织长入到心脏瓣膜修复器械上，可能会干扰其正常功能。

3.43

脱出 pull-out

缝合线或锚固装置虽保持结构完整但却从其植入部位的组织上撕脱。

3.44

参照器械 reference device

用于临床前比较和临床评价的已知临床病史的人工心脏瓣膜或心脏瓣膜修复器械。

3.45

返流百分比 regurgitant fraction

返流量表示为总心室搏出量的百分比。

3.46

返流量 regurgitant volume

在一个循环期间反向流过心脏瓣膜的流量，包括关闭量和泄漏量（[3.37](#)）的总和。

注：参见图1。

3.47

重新定位 repositioning

有意改变部分或完全释放的心脏瓣膜修复器械的植入位置。

3.48

撤除 retrieval

移除部分或完全释放的心脏瓣膜修复器械。

3.49

风险 risk

伤害发生的概率与伤害严重度（[3.54](#)）的组合。

[参见ISO 14971，定义2.16]

3.50

风险分析 risk analysis

系统地运用现有信息确定危险（源）和估计风险（[3.49](#)）的过程。

[参见ISO 14971，定义2.17]

3.51

风险评定 risk assessment

包括风险分析（[3.50](#)）和风险评价的全部过程。

[参见ISO 14971，定义2.18]

3.52

前向流动均方根 root mean square forward flow**前向流动RMS**

在循环中前向流动阶段的正压差期间，用于计算EOA的流量的平方对时间平均值的均方根。

注1：在计算EOA时，定义流量和压力测量时间间隔作为前向流间隔的正压周期，在与器械性能最低要求进行对比时能提供具有重复性和一致性的结果。

注2：计算中使用的公式如下：

$$q_{vRMS} = \sqrt{\frac{\int_{t_1}^{t_2} q_v(t)^2 dt}{t_2 - t_1}}$$

式中：

q_{vRMS} ——正压差期间的前向流（ml/s）均方根；

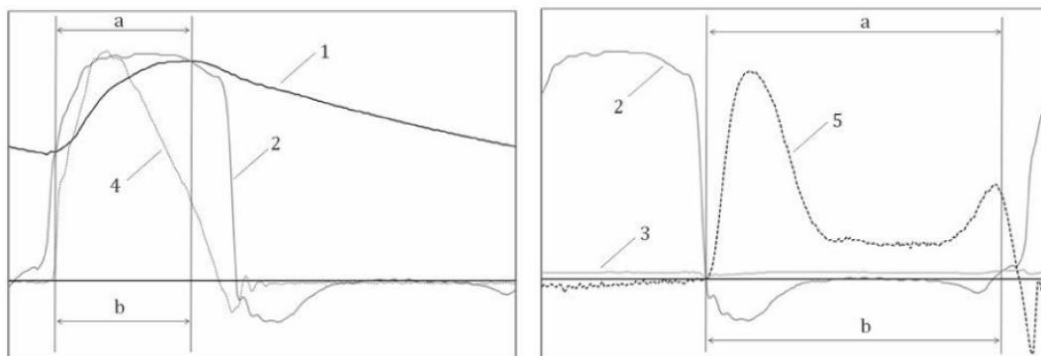
$q_v[t]$ ——时间 t 的瞬时流量；

t_r ——正压差期开始的时间；

t_2 ——正压差期结束的时间。

注3：使用 q_{vRMS} 的原理：瞬时压差与瞬时速平方成正比，并且是所需的平均压差。

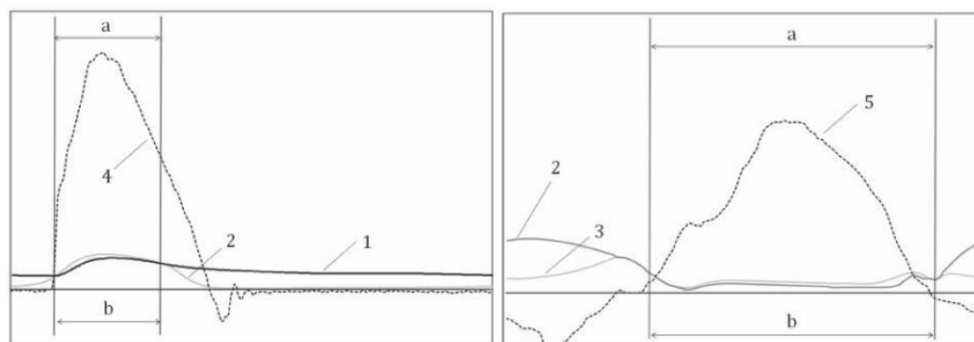
注4：关于来自体外试验的代表性主动脉瓣和二尖瓣血流和压力波形，可参见图2。管来自体外试验的代表性肺动脉瓣和三尖瓣血流和压力波形，可参见图3。



说明

- 1——主动脉压
- 2——左心室压力
- 3——左心房压力
- 4——主动脉流速
- 5——二尖瓣流速
- a——正压范围
- b—— q_{vRMS} 范围

图2 来自体外试验的主动脉瓣和二尖瓣血流和压力波形与时间的示意图



说明

- 1——肺动脉压
- 2——右心室压力
- 3——右心房压力
- 4——肺动脉流速
- 5——三尖瓣流速
- a——正压范围
- b—— q_{vRMS} 范围

图3 来自体外试验的肺动脉瓣和三尖瓣血流和压力波形与时间的示意图

3.53

安全 safety

免除了不可接受的风险状态。

[参见ISO 14971，定义2.24]

3.54

严重度 severity

危险（源）可能后果的度量。

[参见 ISO 14971，定义 2.25]

3.55

模拟心输出量 simulated cardiac output

前向流量×心率。

注：模拟心输出量仅适用于本标准中的体外实验室试验。

3.56

特殊过程 special process

无法通过检验或试验来充分验证产品的过程。

3.57

无菌保证水平 sterility assurance level**SAL**

灭菌后产品检出存活微生物的概率。

注1：无菌保证水平是定量的，一般为 10^{-6} 或 10^{-3} 。当引用定量值来确保无菌时， 10^{-6} 与 10^{-3} 相比数字小，但无菌水平高。

注2：参见参考文献[1][6]。

3.58

灭菌 sterilization

已确认的使产品无存活微生物的过程。

注1：在灭菌过程中，微生物灭活的性能是呈指数变化的，因此单个产品上微生物存活以概率表示。尽管可将这一概率降低到非常低的数值，但永远不能将其降低到零。

注2：参见参考文献[1][6]。

3.59

每搏量 stroke volume**SV**

一次收缩时由心室泵入的血流量，等于舒张末期心室容积与收缩末期心室容积之间的差值。

3.60

结构性器械或组件失效 structural device or component failure

导致植入物的功能性能不再是可接受的和 / 或导致不良事件（[3.5](#)）的修复器械的结构完整性受损（例如：断裂）。

3.61

结构性自体瓣膜退化 structural native valve deterioration**结构性自体瓣膜功能障碍 structural native valve dysfunction**

自体瓣膜固有功能障碍或恶化（包括钙化、瓣叶纤维化、瓣叶撕裂或连枷）导致的狭窄或假体内返流。

3.62

收缩期 systolic duration

对应于心室收缩的心动周期时间部分。

注：对于体外试验，收缩持续时间对应于心动周期中的前向流动的持续时间。

3.63

产品全生命周期 total product life cycle

涵盖从产品开发、推向市场并最终退市的全部阶段。

3.64

可用性 usability

便于使用的用户界面特征，可在预期使用环境中建立有效性、效率、用户易于学习和用户满意度。

3.65

使用错误 use error

由于一个动作或动作疏忽而造成不同于制造商预期或用户期望的医疗器械响应。

注1：举例来讲，使用错误包括尺寸测量不正确、定位不佳、器械的结构变形。

注2：患者非预期的生理反应通常不属于使用错误。

4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

AE：不良事件（Adverse event）

AWT：加速磨损试验（Accelerated wear testing）

CO：心输出量（Cardiac output）

CT：计算机断层扫描（Computed Tomography）

CIP：临床研究计划（Clinical investigation plan）

CFD：计算流体力学（Computational fluid dynamics）

ECG：心电图（Electrocardiogram）

EOA：有效瓣口面积（Effective orifice area）

FEA：有限元分析（Finite element analysis）

IFU：使用说明书（Instructions for use）

INR：国际标准化比值（International normalized ratio）

LV：左心室（Left ventricle, Left ventricular）

MAP：平均动脉压（Mean arterial pressure）

MRI：磁共振成像（Magnetic resonance imaging）

PET：正电子发射断层扫描（Positron emission tomography）

PMCF：上市后临床随访（Post-market clinical follow-up）

SV：每搏量（stroke volume）

TEE：经食道超声心动图（Transoesophageal echocardiography）

TTE：经胸超声心动图（Transthoracic echocardiography）

5 基本要求

5.1 总则

制造商应确认在产品全生命周期的所有阶段都具备满足临床使用的性能。

5.2 风险管理

风险管理是医疗器械设计和验证的基本要素。基于风险的方法要求制造商不断评价器械的已知风险和理论风险，开发出最合适的方法来降低器械风险，并实施适当的试验和分析方法来证明已经降低风险。制造商应根据ISO 14971定义、执行并记录风险管理活动。风险分析应为在器械的整个产品生命周期内，基于对器械性能的不断认知进行的迭代过程。附录 G 概述了与心脏瓣膜修复器械相关的风险管理方法，并提供了潜在风险管理方法的示例。此外，还列出了可用作风险分析基础的各种类型心脏瓣膜修复器械特有的潜在危险。

6 器械描述

6.1 预期用途 / 适应症

制造商应识别待治疗的病理生理状态、预期的患者人群和病症。

6.2 设计输入

6.2.1 总则

应符合YY/T 0640-2016中设计属性的要求。

6.2.2 操作规范

制造商应定义系统的操作规范，包括操作原理，预期的器械输送路径（如适用）、器械预期寿命、货架有效期、运输 / 贮存限制及其预期使用的生理环境。制造商应明确规定所有与尺寸相关的参数，以便医生准确选择合适的植入型号（如适用）。表1和表2分别定义了接受心脏瓣膜修复器械的正常和成人患病群体的各项生理参数。关于儿科人群的建议试验条件指导原则，可参见附录 H。

表 1 用于左心的心脏瓣膜修复器械使用环境——成人人群

参数	一般状况			
环境介质	心脏 / 血液			
温度	34°C至 42°C			
心率	30 bpm 至 200 bpm			
心输出量	3 L/min 至 15 L/min			
前向流量	25 ml 至 100 ml			
患者病症引起的压力和压力负荷	主动脉瓣收缩期峰值压力 mmHg	主动脉瓣舒张末压力 mmHg	跨闭合瓣膜的峰值压差 ^a	
			主动脉瓣 ΔP_A mmHg	二尖瓣 ΔP_M mmHg
血压正常	90 至 140	60 至 90	80 至 115	90 至 140

低血压	<90	<60	<80	<90
轻度高血压	140 至 159	90 至 99	115 至 129	140 至 159
中度高血压	160 至 179	100 至 109	130 至 144	160 至 179
重度高血压	180 至 209	110 至 119	145 至 164	180 至 209
极重度高血压	≥210	≥120	≥165	≥210
<p>a 通过闭合主动脉瓣的峰值压差用以下关系进行评估：</p> <p>——ΔP_A 约为主动脉瓣关闭尖峰处的压力。假定左心室压力为零，$\Delta P_A = \text{舒张末期压力} + 1/2 (\text{动脉峰值收缩压} - \text{动脉末期舒张压})$。</p> <p>——通过闭合二尖瓣的峰值压差评估为等同动脉峰值收缩压。</p> <p>——从参考文献中获得的压力值（参见参考文献[1][26][1][31]）。</p>				

表 2 用于右心的心脏瓣膜修复器械使用环境——成人团体

参数	一般状况			
环境介质	心脏 / 血液			
温度	34℃ 至 42℃			
心率	30 bpm 至 200 bpm			
心输出量	3 L/min 至 15 L/min			
前向流量	25 ml 至 100 ml			
患者病症引起的压力和压力负荷	肺动脉收缩期峰值压力 mmHg	肺动脉舒张末压力 mmHg	跨闭合瓣膜的峰值压差 ^a	
			肺动脉瓣 ΔP_p mmHg	三尖瓣 ΔP_T mmHg
血压正常	18 至 35	8 至 15	13 至 28	18 至 35
低血压	<18	<8	<13	<18
轻度高血压	35 至 49	15 至 19	20 至 34	35 至 49
中度高血压	50 至 59	20 至 24	35 至 42	50 至 59
重度高血压	60 至 84	25 至 34	43 至 59	60 至 84
极重度高血压	≥85	≥35	≥60	≥85
<p>a 通过闭合肺动脉瓣的峰值压差用以下关系进行评估：</p> <p>——ΔP_p 约为与肺动脉瓣关闭尖峰处的压力。假定右心室压力为零，$\Delta P_p = \text{肺动脉末期舒张压} + 1/2 (\text{右心室峰值收缩压} - \text{肺动脉末期舒张压})$。</p> <p>——通过闭合三尖瓣的峰压差评估为等同右心室峰值收缩压。</p>				

6.2.3 功能、性能和安全性要求

6.2.3.1 总则

制造商应建立（即定义、文件化和执行）关于心脏瓣膜修复系统的功能、性能和安全性要求。对于瓣膜置换器械而言，与瓣膜直接相关的血液动力学表现以及不良事件是可以被测量并主要归因于该器械的。与之相比，由于瓣膜修复器械在改善自体瓣膜或其功能时，自体瓣叶保持在原位，所以血液动力学和临床表现（包括不良事件）还可能取决于与自体瓣膜相关的因素和除器械本身之外的因素。关于此类因素的示例，可参见7.4.2。

6.2.3.2 植入式器械

在心脏瓣膜修复器械的预期性能中，至少应考虑到下列各项：

- a) 修复瓣膜功能的能力；

- b) 抗移位和抗脱落的能力；
- c) 尽可能减少溶血；
- d) 尽可能减少血栓形成；
- e) 生物相容性；
- f) 耐腐蚀能力；
- g) 与相邻结构或其他已植入器械的相容性；
- h) 与诊断成像技术（如 MRI）的相容性；
- i) 在诊断成像技术下的可视性（例如：MRI、超声心动图、X 线透视、CT）；
- j) 在目标人群中具有可输送和可植入能力；
- k) 在器械的预期寿命内保持结构和功能完整性的能力；
- l) 在植入前的标示货架有效期内保持结构完整性、功能性和无菌性的能力；
- m) 能够一致、准确和安全植入前器械准备的能力；
- n) 能够一致、准确和安全植入的能力；
- o) 能够安全跟踪、调整和 / 或重新定位的能力（如适用）。

6.2.3.3 输送系统（如适用）

满足输送系统预期性能的设计属性应至少考虑到下列因素：

- a) 允许心脏瓣膜修复器械一致、准确和安全进入、输送和放置到预期植入部位的能力；
- b) 允许心脏瓣膜修复器械在释放前后输送系统一致和安全地回撤的能力；
- c) 尽可能减少溶血；
- d) 尽可能减少血栓形成；
- e) 尽可能减少失血；
- f) 能够撤除、重新定位和 / 或移除心脏瓣膜修复器械（如适用）；
- g) 生物相容性；
- h) 耐腐蚀能力；
- i) 能够避免微粒物生成；
- j) 能够在标示货架有效期内保持结构完整性、功能性和无菌性；
- k) 与诊断成像技术（例如：MRI、超声心动图、X 线透视、CT）的相容性和成像可视性；与完成手术所需的其他必要工具和辅件的相容性。

6.2.4 可用性

心脏瓣膜修复系统应使预期用户能够安全有效完成所有相关的术前、术中和术后操作任务并达到所有预期目标。该系统应包括用户将用于完成手术的所有手术专用的工具和辅件。

注：关于如何确定和建立与使用系统相关的设计属性以指导植入手术的指南，可参见 IEC 62366-1。

6.2.5 包装、标签和灭菌

心脏瓣膜修复系统应符合附录 B、附录 C 和附录 D 中对包装、标签和灭菌的要求。

6.3 设计输出

制造商应建立（即定义、文件化和执行）完整的心脏瓣膜修复系统规范，包括组件和组装规范、输送系统、辅件、包装和标签。附录 E 包含心脏瓣膜修复系统的描述性特征。除了心脏瓣膜修复系统的物理组件外，宜将植入手术本身视为安全有效的心脏瓣膜修复治疗的重要元素。

6.4 设计转换（制造验证 / 确认）

制造商应生成用于识别制造过程操作和检验步骤的流程图。流程图应标明所有组件和重要生产材料的输入。

作为风险管理过程的一部分，制造商应建立控制措施和过程条件以确保器械的预期使用是安全和适合的。风险管理文件应指明所需的验证 / 确认活动并说明其合理依据，以证明所选过程范围的可接受性。

制造商应通过对生产过程的确认，确认整个制造过程的充分性。制造商应对所有特殊过程和过程软件进行确认，并记录确认结果。

注：参见YY/T 0287-2017。

7 设计验证试验和分析 / 设计确认

7.1 一般要求

制造商应进行验证试验，以证明符合器械规范的心脏瓣膜修复系统符合设计规范（设计输出符合设计输入）。制造商应建立从风险分析中识别出的相关危险的试验。试验方案应指明试验目的、设置、设备（规范、校准等）、试验条件（器械在体内操作条件的合理性和适宜性的理由）、验收标准和受试样本数量。应对验证试验的试验方法进行适当的确认。参见GB/T 27025-2008的适用部分。

制造商应按照YY/T 0287-2017对心脏瓣膜修复系统的设计进行确认，以确保器械规范符合用户需求和预期用途。

本标准的要求同样适用于新的或改进的心脏瓣膜修复系统。对于在本标准实施之前上市的心脏瓣膜修复系统，如有安全性和有效性的临床证据，则可能无需证明符合本标准的所有部分。制造商应提供未进行任何此类验证的合理依据。

7.2 体外评估

7.2.1 总则

应使用体外评估来降低风险分析中发现的风险。此处未涵盖的与设计相关的特殊特定试验，但可能会根据风险分析结果需要而被要求。

7.2.2 供试品、样本选择、试验条件和报告要求

7.2.2.1 供试品和样本选择

供试品应尽可能接近成品心脏瓣膜修复系统，包括根据所有生产过程和使用说明书的规定进行的预处理（如经历推荐的最大灭菌循环次数）、化学处理、老化效应、运输/装卸以及任何装载和释放步骤（包括重新定位和回收，如适用）。取样还应确保充分代表生产公差。应给出供试品不同于成品的任何偏离的合理依据。

选择用于试验的供试品应完全代表所有器械构型（例如：尺寸、释放形状、使用范围和植入部位）。可能无需对每个器械构型进行试验（取决于具体试验）。应提供器械构型选择的原理。

对于所有试验，应根据具体的试验意图和风险评估来证明样本量的合理性。本标准定义的每个试验方法中，应包括关于取样和供试品处理的更多信息（如适用）。

7.2.2.2 试验条件

试验设置应代表目标患者群体的预期植入部位的关键特征（例如：顺应性、几何形状、解剖学限制、生理相互作用）。应基于风险分析来考虑器械释放状态的变化（例如：偏轴释放、不充分释放、椭圆形

状)。制造商应证明试验设置的关键方面是合理的。应基于临床前试验和临床使用中器械不断发展的性能认知来确定试验条件，并在器械的产品生命周期内进行改进。

如果模拟的体内血液动力学条件适用于试验方法，则应考虑表 1 和表 2 给出的针对成年人群的操作环境。应将表 3 和表 4 给出的推荐压力值用于体外试验。关于儿科人群的建议试验条件指导原则，可参见附录 G。在适当情况下，应使用等渗盐水、血液或等同血液的液体等试验液进行试验，此类液体的物理性能（例如：密度、工作温度下的粘度）适用于当前的试验。当使用动物或人体血液时，应考虑 GB/T 16886.4-2003 和 ASTM F1830 中的建议（参见参考文献[1][5]、[1][11]）。适当时应预期的操作温度下进行试验。应由制造商根据设计输入定义测量参数。

表 3 左心体外试验的推荐压力值——成人个体

	主动脉瓣收缩期峰值压力 mmHg	主动脉瓣舒张末压力 mmHg	跨闭合瓣膜的峰值压差	
			主动脉瓣 ΔP_A mmHg	二尖瓣 ΔP_M mmHg
血压正常	120	80	100	120
高血压	60	40	50	60
轻度高血压	150	95	125	150
中度高血压	170	105	140	170
重度高血压	195	115	155	195
极重度高血压	210	120	165	210

表 4 右心体外试验的推荐压力值——成人个体

	肺动脉收缩期峰值压力 mmHg	肺动脉舒张末压力 mmHg	跨闭合瓣膜的峰值压差	
			肺动脉瓣 ΔP_p mmHg	三尖瓣 ΔP_T mmHg
血压正常	25	10	20	25
低血压	15	5	10	15
轻度高血压	45	17	30	45
中度高血压	55	22	40	55
重度高血压	75	30	50	75
极重度高血压	85	35	60	85

7.2.2.3 报告要求

每份试验报告应包括：

- 试验的目的、范围和原理；
- 受试心脏瓣膜修复系统组件的标识和描述（例如：批号、尺寸、配置）；
- 选择的参照器械的标识、描述和原理（如适用）；
- 试验样本数量和样本量的原理；
- 试验方法的详细描述（包括模拟临床使用的预处理）；
- 预先确定的验收标准（如适用）；
- 验证符合适当的质量保证标准（例如：非临床研究质量管理规范，GB/T 27025-2008）；
- 偏离（如有）以及偏离对试验结果科学有效性的影响讨论；

i) 试验结果和结论（即结果解读）。

应说明数据分析中使用的统计规程及其使用原理。应将试验结果和结论作为风险管理文件的输入，以评估与危险 / 失效模式相关的风险。

7.2.3 器械材料性能评估

7.2.3.1 总则

通过风险评估，根据心脏瓣膜修复系统组件的特定设计应用，对心脏瓣膜修复系统组件性能进行评估。应遵守 YY/T 0640: 2016 的材料要求。针对特定材料应进行附加试验以确定在设计中使用该材料的适宜性。

举例来讲，应对依赖于形状记忆特性的材料进行试验，以评估其相变转换性能。

7.2.3.2 生物安全性

应根据 GB/T 16886.1 确定用于心脏瓣膜修复系统的材料和组件的生物相容性。应提供选择评价每种相关潜在生物效应所需的数据的原理。风险管理文件中记录的试验计划应包括生物安全性的评价程序，合理说明所获信息的适宜性和充分性。在生物安全性评价的危险辨识阶段，应获取充分的信息识别毒理学危险和对相关血液学性能的潜在影响。如果识别出的危险有潜在的重要临床影响，应使用既定方法（例如：作用模式、剂量反应、暴露水平、生化反应和毒代动力学）来表征毒理学风险。

对于使用动物组织或其衍生物的心脏瓣膜修复器械，应根据 YY/T 0771 系列标准对此类材料使用相关的风险进行评价。

7.2.3.3 材料性能试验

应评价心脏瓣膜修复系统的所有材料的材料性能用于特定设计和功能的适用性。可以参考来自文献或工程报告的关于相同材料和过程的表征数据，但应说明合理依据。根据风险分析的规定，经适当装载和释放后，应根据成品器械的材料对材料性能进行表征。试验方案中应包括可能影响材料性能的环境条件（如老化）。当使用预期在植入后性质发生变化的材料时，还应在模拟植入环境的相关条件下（例如：温度、pH 值）进行材料性能表征。

附录 H 按材料类别和组件提供了相关材料属性的示例。附录 I 提供了可能适用于材料和组件试验的标准清单。附录 J 提供了关于植入后发生变化的器械材料性能的考虑因素指南。附录 K 提供了腐蚀评估指南。

7.2.4 功能性能评估

应在临床相关的模拟修复条件下评估器械的功能性能。应符合 7.2.2 的要求。可以通过实验室、活体外、尸体和 / 或计算模型进行功能评估。附录 L 中提供了实施和报告功能试验的指导原则。

7.2.5 器械结构性能评估

7.2.5.1 总则

应评估心脏瓣膜修复器械承受负载、变形和 / 或承受使用环境的能力，以评价与潜在的结构失效模式（例如：断裂、撕裂）相关的风险。结构性能评估应包括对其各个结构组件的疲劳评估和整个器械的耐久性评估。如果适用于特定器械设计，制造商应证明单个试验可说明组件疲劳和器械耐久性的情况。可以通过实验室试验和经验证的计算模型进行结构性能评估。

7.2.5.2 结构组件疲劳评估

应在模拟的体内条件下对心脏瓣膜修复器械的各个结构组件进行疲劳评估，以评估预期体内寿命期间的与疲劳相关的失效模式相关的风险。可在适当情况下对分组装件、单个组件和 / 或提取组件节段进行评估。

应符合 7.2.2 的要求。制造商应确定疲劳评估方法和相关的表征技术，并指明其合理依据，以便充分确定结构组件的疲劳寿命。

应适当考虑纳入器械的所有载荷组件（包括锚固部分）。应考虑纳入可影响心脏瓣膜修复器械的预期体内寿命的特定方面（例如：组织长入、桥接治疗）。除非特定器械上明确标示器械在体内的预期寿命，否则应通过试验和 / 或分析来保证支撑结构可以在关键载荷模式下运转 4 亿次（相当于 10 年）。

制造商应根据体内载荷和环境确定进行疲劳试验和分析的适当挑战条件并说明合理依据。附录 N 中提供了建议的疲劳评估指导原则。

7.2.5.3 器械耐久性评估

应对整个心脏瓣膜修复器械的耐久性进行评估，以证明可以合理保证整个心脏瓣膜修复器械将保持运转至少 4 亿次（相当于 10 年），除非特定器械上明确标示着期望的体内器械寿命，并应进行试验以支持标示声明。如果对整个心脏瓣膜修复器械的体外耐久性试验不可行或不适用，或者无法进行 4 亿次试验（例如：器械带有生物结构组件），则制造商应提供合理依据。如果进行试验，则试验器械设计应能够代表目标植入部位和负载条件的关键特征（例如：顺应性、几何形状、操作温度、脉动流量 / 压力）。应考虑到植入器械配置的预期多样性。关于其他考虑因素，可参见附录 M。

7.2.6 器械腐蚀评估

应评估构成心脏瓣膜修复器械的成品器械和所有组件材料的耐腐蚀性。公认的是金属的腐蚀性能与加工过程（例如：热处理、化学蚀刻、电化学抛光）密切相关。因此，应使用成品器械进行耐腐蚀性表征。附录 K 提供了关于耐腐蚀性的指南。制造商应提供样品选择的原理并合理说明在试验和理论评估过程中已考虑腐蚀机理和条件。

7.2.7 输送系统设计评价要求

制造商应对输送系统进行评估和试验（基于风险评定）。输送系统可以是导管或其他基于器械的系统，用于在植入部位输送、释放、附着或调整器械。附录 T 提供了关于输送系统设计评价要求的指南。

7.2.8 可视性

应对采用制造商推荐的成像方式（例如，X 线透视检查、MRI、CT、TEE、TTE），在输送、释放过程中和输送系统回撤后，植入的器械和输送系统可视化能力进行评价。在某些情况下，器械和输送系统的直接可视化能力可能更合理，且应被评价（例如：外科手术植入）。

7.2.9 模拟使用评估

应使用模拟预期使用条件的模型来评价心脏瓣膜修复器械在预期使用部位安全、一致和准确释放的能力。对于此项评估，应考虑使用可表示患者群体和输送途径的心脏解剖结构模型（例如：孤立的模型、患者特异性解剖模型）。此项评估应包括输送、释放、调整和回撤所需的心脏瓣膜修复器械的所有原件、输送系统和辅件（如适用）。模型应考虑预期患者人群的解剖结构在血管系统和预期植入部位、温度影响等方面的多样性。应提供模拟使用模型关键参数的合理说明。应将模拟使用试验期间发现的潜

在危险记录到风险评定中（例如：冠状窦闭塞，心室 / 心房穿孔）。附录 F 提供了关于与心脏瓣膜修复器械相关的潜在危险的指导原则。

7.2.10 人为因素 / 可用性评估

应按照 IEC 62366-1 适用部分要求进行可用性评估，以确认心脏瓣膜修复系统的预期用户能够安全有效的持续输送、释放、调整、重新定位和回撤器械。评估应主要关注用于植入手术的心脏瓣膜修复系统的设计属性是否能适当减少已识别的潜在使用错误。推荐在设计周期全过程进行可用性评估（参见参考文献[10]）。

7.2.11 器械 MRI 安全性

制造商应评价植入物在 MRI 使用过程中的安全性和兼容性。YY/T 0987.2-2016、YY/T 0987.3-2016、YY/T 0987.4-2016 和 YY/T 0987.5-2016 包含了相关评价方法。

7.2.12 设计特定试验

为了评估风险评定识别出的可能尚未解决的其他失效模式，应考虑进行与特定设计相关的试验。在某些情况下，设计特定试验可能对组件或修复器械的整体结构寿命产生直接影响而可能需要进行附加试验（例如：支撑结构蠕变、静压试验、锚定、颗粒产生、破裂 / 周向强度、器械的可回收性、器械的可重新定位性、器械植入后的作用、解剖学相互作用）。附录 F 提供了关于心脏瓣膜修复器械潜在危险的示例，可用于设计特定试验。附录 S 中提供了关于附加器械设计评价要求的示例。

7.3 临床前体内评价

7.3.1 总则

应考虑到 YY/T 0640: 2016 的一般要求。

7.3.2 总体要求

在开始临床研究之前，应进行临床前研究，以确保临床研究是安全可接受的。应对新的或改进的器械进行体内动物试验，以便对无法通过体外试验充分评价的风险、以及安全和有效性的某些方面进行研究，或者对有关心脏瓣膜修复器械输送、释放和成像特征，以及心脏瓣膜修复器械的安全性和有效性的其他可用数据进行研究。应基于风险分析进行临床前方案设计。该方案可能涉及使用不同动物物种和采用不同植入的持续时间，以详细阐述风险评定中识别的关键问题。应考虑使用患病的动物模型。应说明选择动物模型（例如：物种、患病或非患病）、研究持续时间、器械尺寸和样本量的判断依据并有文件记录。可给出合理依据，从而使用替代植入部位、替代植入技术（例如：经心尖输送、手术植入）、急性和慢性研究，以适应特定的心脏瓣膜修复器械的设计特征和不同物种特异性解剖学的差异。在单独解读临床前体内试验的结果时，应考虑到物种间解剖差异以及使用的患病或非患病的动物模型。如果确定无需进行临床前体内评估，则应文件记录合理性依据。

临床前体内评价应包括：

- a) 评价心脏瓣膜修复的血液动力学性能反映预期临床用途的程度；
- b) 评估心脏瓣膜修复系统的输送释放、植入手术过程和成像特征。考虑因素应包括但不仅限于下列各项：
 - 1) 易使用性；
 - 2) 输送系统的操作特征（例如：可推送性、可追踪性）；
 - 3) 适当的心脏瓣膜修复器械放置和解剖定位；

- 4) 心脏瓣膜修复器械配置的植入后形状和结构组件的变化（例如：关注器械是否出现成角、弯曲、扭结的情况）；
- 5) 成像特征；
- 6) 心脏瓣膜修复器械的移位或脱落；
- 7) 与周围解剖结构（例如：瓣叶、瓣环和瓣膜下结构）的相互作用；
- 8) 重新收回和重新释放心脏瓣膜修复器械的能力（如适用）；
- c) 评估对心脏瓣膜修复器械的体内反应。考虑因素应包括但不仅限于下列各项：
 - 1) 愈合特性（例如：血管翳形成、组织长入，生物降解材料的再吸收）；
 - 2) 心脏瓣膜修复器械配置植入后的变化对器械功能性能的影响（例如：器械成角、弯曲、扭结的情况）；
 - 3) 溶血；
 - 4) 血栓形成；
 - 5) 来自植入部位、输送系统或心脏瓣膜修复器械上的物质脱落造成的栓塞；
 - 6) 心脏瓣膜修复器械的移位或脱落；
 - 7) 生物学反应（例如：炎症、钙化、血栓形成、排异反应、其他非预期与组织间的相互作用）；
 - 8) 与周围解剖结构（例如：瓣叶、瓣环和瓣膜下结构）的相互作用；
 - 9) 结构性和非结构性的自体瓣膜功能障碍；
- d) 使用心脏瓣膜修复器械的最终设计。应采用与临床使用相同的操作规程（例如：用于输送和释放的器械的准备）来对系统进行准备、释放和成像。还应考虑到最大允许处理步骤的影响（例如：最大灭菌循环、最大压握时间、最大压握次数等）；
如需要，宜进行辅助性研究来评价独特的设计和输送要求。
制造商应对可能植入到在动物模型中的器械或系统所做的任何修改的给出合理依据。
- e) 将心脏瓣膜修复器械置于预期植入位置进行研究（例如：主动脉、二尖瓣、心室、冠状窦）；
如果物种特异性的解剖学特征或使用非患病动物模型会降低在其预期植入位置评价心脏瓣膜修复器械的能力，则应提供使用替代的植入部位或替代植入操作规程的合理依据；
- f) 对于比较研究，将适当的阳性对照心脏瓣膜修复器械 / 技术与试验器械经历相同的解剖结构和相同的生理学条件；
- g) 由具备经验和知识的实验室按照适当的质量保证标准（例如：良好的实验室管理规范）进行试验；
遵守 **GB/T 16886.2: 2011** 规定的动物福利原则。

7.3.3 方法

附录 O 中提供了临床前体内评价的实施指南和一系列可用于研究相关问题的试验。此类研究旨在尽可能地模拟心脏瓣膜修复器械的临床使用，并评估其功能性能、输送、释放和成像。已经认识到，器械植入后出现的不良事件可能归因于植入器械、操作过程和 / 或瓣膜植入的环境，也包括这些因素互相之间的作用。应仔细分析并解释器械植入过程中或植入后发生的不良事件，以识别不良事件的原因。

研究者宜在各个研究组内尽可能控制试验变量（例如：物种、性别和年龄）。可将患有与手术或器械不相关的并发症（例如：既存疾病）的动物排除在研究动物组之外，但应予以报告。

应基于风险评定对用于评估临床前安全性和有效性的动物数量给出合理依据。对于所有的研究，在每一个试验方案中均应按照研究参数对动物观察期的规定持续时间给出合理依据。对于长期研究，观察期不应少于 90 天。

对于存活研究，应进行尸检（例如：肉眼检查、X 线片检查、组织学检查），重点关注器械完整性和输送系统 / 器械相关的病理学情况。报告应包括已纳入研究的所有动物的信息。

评估应至少包括以下方面：

- a) 最终器械设计的体内评价；
- b) 任何可检出的病理学结果，包括但不限于：移位或脱落；心脏瓣膜修复器械配置的变化（例如：角度、弯曲、扭结）；植入后结构组件的形状变化；血栓栓塞现象；血管翳形成；与心脏瓣膜修复器械和 / 或主要器官相关的组织破坏和 / 或炎症反应；
- c) 任何可检出的心脏瓣膜修复器械结构改变（肉眼可见、显微镜下可见或 X 线片可见）和输送系统的肉眼检查（例如：损坏、材料降解、形状或尺寸变化）；
- d) 在术前、在观察期内选取适当间隔点的以及在研究终止时进行的多次血液分析，以评价溶血、血液学异常和临床血生化参数；
- e) 输送和释放特征，包括但不限于易用性、操作特征、成像、尺寸测量技术、回撤和重新释放（如适用）；
- f) 在同一动物的心输出量范围内（例如：2.5 至 6 L/min）的功能性能；
- g) 严重不良事件，（例如：心肌梗塞、严重心律失常、栓塞、自体瓣膜功能障碍）；
- h) 任何其他器械或手术相关的并发症或事件。

7.3.4 试验报告

执行临床前体内试验的实验室应出具试验报告，该报告应包括对风险评价的描述、完整的原始试验方案、研究中所有动物产生的所有数据（即用于评估重建的和用于评价研究的临床前体内研究），以及对研究过程中产生数据的总结，论述来自所有动物的结果，包括按照 7.2.3 进行的满足 7.3.2 的要求的试验手术过程中产生的严重不良事件。

试验报告应包括：

- a) 在手术中使用的每一个系统组件（输送系统、心脏瓣膜修复器械和其他辅助器械）的识别信息（产品描述、序列号和其他适当标识）；
- b) 详细描述使用的动物模型、使用该模型的原理和依据。每只动物的术前评价记录应包括健康状况以及动物性别、体重和年龄；
- c) 植入手术过程的描述，包括输送、释放、尺寸测量技术、器械解剖位置、成像技术和任何术中遇到的困难；
- d) 描述每只动物术前术后的临床过程，包括临床观察、对严重不良事件处理的药物治疗和干预措施。描述所使用的抗凝或抗血小板药物、以及治疗性的监护方法（如有）；
- e) 任何与方案的偏离或方案的修正及其意义；
- f) 研究者的姓名及其单位，以及植入操作人员的信息和该实验室进行心脏瓣膜植入和 / 心脏瓣膜修复器械和动物护理经验的信息；
- g) 对数据的解释说明、以及对研究的心脏瓣膜修复器械系统期望的临床安全性和有效性相关建议；
- h) 对于存活研究，研究病理学报告应包括每个取出心脏瓣膜修复器械的大体和 X 线片检查和组织病理学结果（包括器械和周围组织的大体照片）；
- i) 对于存活研究，研究中每只动物的详细完整的尸检报告，包括全身评估（包括血栓栓塞或推断源自心脏瓣膜修复器械的任何其他不良反应结果）。

试验报告的更多细节取决于预先定义的试验方案。

7.4 临床研究

7.4.1 总则

应符合YY/T 0640: 2016和YY/T 0297-1997的要求。应对新的或变更的心脏瓣膜修复器械系统进行临床研究，以研究从临床前或其他可获得的数据中不能充分评价的临床性能和风险。如果确定无需进行临床研究，则应提供说明安全性和有效性的科学合理依据。

应设计临床研究以评价心脏瓣膜修复器械的预期用途。研究应包括评估与使用心脏瓣膜修复器械和手术引起的风险相关的不良事件。临床研究应包括一定病例量的术前、围手术期和随访期的数据，每位受试者都有适用于器械及其预期用途的随访。临床研究计划应能够提供关于可接受性能、安全性和风险受益比的实质证据，以支持器械的预期标签。

临床项目的各个阶段通常包括可行性试验阶段（例如：首次人用研究或可行性研究）、确认性试验（支持上市批准的研究）和上市后阶段。同情使用是单独的过程，不属于临床计划的一部分。不应将接受同情使用新器械的一系列患者用作任何临床研究的替代品。在开始确认性之前，应考虑进行可行性试验，以提供关于临床安全性和有效性的初步信息。如果不进行可行性试验，应提供科学合理依据。在进一步的临床前试验之后，在启动更大规模的临床研究之前，可使用可行性试验阶段得出的信息来优化器械设计。

关键临床研究应确保：

- a) 有明确定义的临床相关问题；
- b) 考虑到可用的替代方案和标准治疗，患者的风险受益水平是可接受的；
- c) 适当的研究设计，以解答临床问题，其中包括明确定义的患者人群、研究终点和持续时间。

宜基于下列各项来考虑关键试验的随机研究设计：

- a) 伦理因素可能需要与替代治疗或标准治疗进行直接比较；
- b) 随机试验可提供最高质量的科学证据，并尽量减少偏倚；
- c) 随机试验结果可能有利于有效治疗的采纳。

对于作为上市批准依据的临床研究，宜有充足的数据来支持安全性和有效性以及有利的风险受益比。此类研究宜包括具体的入选 / 排除标准、使用公认的终点定义、采用严格的方法将信息记录到病例报告表、监测数据收集的严格系统、规定的随访时间间隔，以及对研究人群的完整随访。

7.4.2 研究考虑因素

7.4.2.1 总则

对于在某一特定临床操作中使用医疗器械的决策，需要权衡考虑到剩余风险与预期受益，并与替代操作的风险和预期受益进行比较（YY/T 0316-2008）。对于瓣膜置换器械，可以测量血液动力学性能以及与瓣膜直接相关且归因于器械的不良事件。由于瓣膜修复器械改变了自体瓣膜及其功能，因此血流动力学和临床性能（包括不良事件）可能会受到与自体瓣膜本身相关因素以及除器械本身之外因素的各种影响，包括：

- a) 患者合并症；
- b) 潜在的病理过程以及是否持续进展；
- c) 预期患者群体的自体组织的病理学（例如：退行性二尖瓣病的瓣叶几何形状和组织材料性能）；
- d) 血液动力学改善达到的程度；
- e) 植入涉及的技术因素；
- f) 适当选择可用的尺寸和 / 或形状配置；
- g) 潜在的血液动力学不良影响。

成像评估是临床研究中用于进行患者选择、器械放置和患者随访的重要方法。为了确保进行充分的解剖学评价、器械位置和功能评估，宜通过多种成像模式（例如：TEE、TTE、CT、MRI，X线透视、PET）来加强评估，并在适当情况下使用（也可参见附录 Q）。在进行此类成像操作时，应遵守专

业协会的最新成像指导原则。应通过使用质量控制系统来确保高质量的图像。应参照常临床治疗方案进行成像评估。

临床研究计划（CIP）应明确规定研究目标。CIP 应指明与研究成功标准相关的安全性和有效性终点（参见附录 R）。根据附录 P 和已发布的定义，CIP 应指明与研究相关的不良事件，包括与器械和 / 或手术相关的不良事件。结果测量定义宜与先前的心脏瓣膜临床研究中使用的定义相一致（如适用）。临床研究设计应包括预先制定的统计分析计划和试验成功标准（例如：新产品宜采用非劣效于标准治疗的设计）。

制造商负责确保适当信息的收集。研究设计应符合 CIP 的研究目标。宜尽可能采取措施减少研究偏倚，可参考使用独立的临床事件判定委员会根据预设标准对事件进行分类，并建议测量易受研究者影响的结果。

应按照 YY/T 0297-1997 进行研究监测。为确保患者安全，应制定安全性监测计划。应由独立的数据安全监测委员会进行研究监督，以评价患者安全和 CIP 依从性；监督委员会应有权提出建议，以支持或反对继续研究。

研究设计可能会有所不同，取决于评估和 / 或技术的目的（新技术与已有器械的改良）。研究人群应代表预期的上市后患者人群（包括病因和病理）。此外，研究目的是确保从纳入研究所有受试者的 CIP 规定的所有随访信息采集，除非受试者明确撤回随访同意。在这一情况下，将在受试者撤回知情同意时停止随访，但根据与受试者隐私相关的当地法律要求，仍然可对已撤回知情同意的患者进行存活随访。

与植入心血管系统的所有新器械一样，取出物分析是临床评估的重要组成部分。按照 CIP，宜由独立的心血管病理学家对随后的外科手术或尸检时取出的瓣膜和其他器械进行评估，并报告分析结果（包括原位器械和取出后的手术或尸检照片）。

对于可行性试验阶段研究，可能有不同的考虑因素：

- a) 可行性试验本质上是探索性研究，可能无需预先规定统计假设。由于受试者和临床研究者数量较少，因此对结果进行有力解读及其普遍性通常较为有限；
- b) 在知情同意过程中，应将研究的可行性试验性质和替代方案告知受试者；
- c) 对入组率的限制（例如：在每位患者之后且下一位患者之前，评价急性结果）；
- d) 由临床事件委员会（CEC）按照规定监督研究安全性；
- e) 器械安全性和有效性的初步评估；
- f) 按照研究结果重新评价风险 / 受益比。

对于市售器械的改良，应根据风险分析考虑临床研究。建议针对可能影响安全性和有效性的市售器械设计变更进行临床研究（例如：血液接触材料变更、流动特性或血液动力变更、可影响解剖结构机械载荷的变更）。

在研究设计中，需要考虑到手术植入和经导管器械之间的重要差异。

7.4.2.2 直视可视化手术器械

瓣膜成形环或成形带（完整的和不完整的）已有四十多年的使用历史（例如：二尖瓣、三尖瓣）。其结构材料（硬质、半硬质或柔性）、三维形状和暴露于血流的表面各不相同，通常有各种尺寸可供选择。生物降解或可吸收的瓣膜成形术器械也可用于儿科。

当用于引起原发性返流的退行性疾病时，瓣环成形环和成形带通常与手术修复或重建瓣叶和 / 或腱索相结合，所以手术成功与否主要取决于所使用的手术技术，瓣环成形环不仅可以缩小瓣环尺寸，还可以支持修复。在此类情况下，无法对器械本身进行血液动力学评估，但可以评估其设计和构造的其他方面。

单独用于功能性或缺血性问题引起的继发性返流时，器械本身对血液动力学结果的影响更大，但特定的左心室病理学、手术植入技术和尺寸测量问题都可能具有重要影响，因而需要在临床研究中加以考

虑。

需要新的外科瓣膜成形术器械中评价的其他因素是随时间的结构完整性和生物相容性(针对新材料)。组织侵蚀可导致缝合线破裂和器械松动,并且过度血栓形成可引起血栓栓塞。血管翳形成可能会扩散至相邻瓣叶并损及修复。必须进行长期的完整随访,以检测对此类并发症的易感性,并确保随着时间持续减少瓣膜返流。

应将瓣膜器质性改变或瓣下结构异常引起返流(原发性或器质性瓣膜返流)的房室瓣外科修复视为比较的标准治疗,因为通过直接可视化方法加上详细的超声心动图评估,可以定义并最佳矫正个体患者的返流机制。对于所有类型的房室瓣返流(即器质性瓣膜返流和功能性瓣膜返流),宜以完全“治愈”返流为目的进行修复工作,并非在所有的案例中都可能。

7.4.2.3 经导管器械

用于瓣膜修复的新型经导管器械(间接可视化)的临床评估可能会包含关于外科瓣膜成形术器械的诸多警告,因为很多技术的和患者相关的变量将会影响到除器械本身之外的结果,因而需要在临床研究中予以考虑。举例来讲,此类器械可能引起与其入路模式和器械设计相关的并发症(例如:进行性二尖瓣狭窄、冠状窦穿孔或血栓形成)或损及未来的手术治疗。

对于正确释放器械且无并发症并有一定程度的返流减少的即刻“手术成功”,应进行长期随访评价,以证明返流随着时间减少、心室功能得到改善,并且器械具有耐久性,不会引起血栓栓塞或其他设计特异性并发症。完成随访是至关重要的。

7.4.3 研究终点

应基于研究目的、疾病、患者群体、技术、术后治疗(例如:心力衰竭药物、抗血栓药物)和预期风险来确定主要和次要研究终点的选择和时间点。一般来讲,终点应考虑设为安全性和有效性、与时间相关的瓣膜安全、生活质量、症状和功能状态,以及器械和手术成功。宜考虑与技术相关的其他次要终点或描述性终点。关于瓣膜修复器械的临床研究终点选择和时间点的更多建议,可参见附录 S。

7.4.4 伦理考虑因素

通过计算机模拟和动物植入,尽管可能已经在体外条件下对新的瓣膜修复技术进行了广泛的试验,但是人体研究是必不可少的,可能会对患者造成重大风险(尤其是在可行性试验阶段)。患病的人类心脏的结构和功能与健康或患病的动物心脏不同。此外,负责植入器械的研究者也会受到学习曲线的影响。即便先前曾经成功植入类似器械,但入路途径、释放和/或固定技术的差异可能会造成非预期的危险。

在选择患者接受创新技术植入物的首次植入时,制造商和研究者都承担着巨大的责任,并且也提出了重要的伦理问题。选择可以保持客观并且技术熟练的研究者来植入新器械,这也是同样重要的。合格的中心,应为遵守中国的相关法规要求的临床试验机构。制造商不应向机构或研究者提供经济激励措施来植入器械。

关于临床试验机构和研究者选择考虑因素的更多详细信息,也可参见 7.4.6。

7.4.5 受试者和研究者的分布

应在具备适当设施、病例量和病例组合的机构,由具备适当经验、技能和培训的研究者进行临床研究。宜侧重于多学科心脏团队方法(参见参考文献[1][31][1][38][1][39][1][40])。临床研究应包含充足的受试者、研究者和机构,以代表预期的患者和用户群体,从而提供可广泛应用的结果。设计宜包括对疾病病因、疾病严重程度、性别、种族、年龄(例如:成人、儿科)和其他特殊患者群体等方面的考虑因素和合理依据。研究应确保患者入组情况足以确保获得临床经验和接触器械,同时允许有合理的学习曲线。

还宜考虑到基于预期患者或用户人群地理分布的标准治疗或患者转归的任何预期差异，并说明合理依据。CIP 应指明计划的机构数量（包括地理分布），每家中心应包括的最小和最大数量受试者、每家机构的最大数量的研究者以及目标患者人群，并说明合理依据。与临床试验机构和临床研究者资格相关的标准包括：

- a) 临床试验机构：
 - 1) 适当的临床试验机构分布；
 - 2) 规定患者人群的可及性；
 - 3) 已有本地或中心的机构审查委员会（IRB）/ 伦理委员会（EC）；
 - 4) 遵守中国相关法规要求的临床试验机构；
 - 5) 多学科心脏团队参与患者选择；
 - 6) 使用已认证的术者和机构进行专业成像（也可参见附录 R）；
 - 7) 与数据采集或协调研究相关的适当研究协调员和其他行政人员；
 - 8) 充足的资源（例如：设施和设备、安全和储存、监查员的工作空间和其他设备）；
 - 9) 依从于医疗器械临床试验质量管理规范（GCP），包括但不限于：研究启动前的监管机构批准；所有研究受试者的适当知情同意；依从于 CIP，并对任何偏离予以适当的批准或记录；上报不良事件；以及适当的器械清点计数；
 - 10) 临床研究经验；
 - 11) 既往监管检查的可接受结果。
- b) 临床研究者：
 - 1) 具备资质，接受过教育、培训（由制造商或医学专家），具有相关经验并符合所有适用法规要求；
 - 2) 积极继续招募患者并进行长期准确随访；
 - 3) 在相关领域的既往临床研究经验；
 - 4) 既往相关研究的入组历史；
 - 5) 避免竞争性研究（例如：避免选择性误差和引导性偏倚）；
 - 6) 尽量减少潜在利益冲突。如果与制造商存在实质性利益冲突，则必须控制此类冲突，其中宜包括（但不限于）考虑使用非冲突医生进行患者招募、知情同意和报告工作（参见参考文献[1][14]错误！未找到引用源。）。)

7.4.6 统计学考虑因素包括样本量和持续时间

制造商负责选择使用的具体统计方法并说明其合理性。应基于下列各项确定临床研究的规模、范围和设计：

- a) 器械的预期用途；
- b) 风险分析结果；
- c) 评估措施；
- d) 预期的临床结果。

当现有目标的性能和安全因素不充分，宜考虑优效或非劣效的随机对照研究以尽可能减小偏差。视临床研究范围和目标而定，其他设计可能适用。

对于在某一特定临床操作中使用医疗器械的决策，需要权衡考虑到剩余风险与预期受益，并与替代操作的风险和预期受益进行比较（YY/T 0316-2008）。如有已上市的对照器械，则研究对照品可以是比较器械或其他阳性比较疗法（例如：外科手术或药物治疗）。如无已上市的对照器械，宜考虑使用合适

的阳性比较疗法进行随机对照。如果研究取样非劣效性设计，宜根据参照器械的前期数据合理科学的规定非劣效界值。

对于确认性研究（单组或同期对照），样本量应合理，应足以评估心脏瓣膜修复器械用于预期人群的研究安全性和有效性终点。提供研究样本量的合理统计学依据，例如使用零假设，单侧1类错误概率为5%，2类错误概率为20%（效力=80%），规定带检验的统计效力、置信区间和效应值大小等。除上述要求外，CIP还应明确规定研究的总持续时间，包括可长期随访时间（也可参见7.4.10）。应根据不同研究目的确定合理的长期随访时间点，例如风险评定、预期应用、测量结果以及器械改良类型（如相关）。

7.4.7 患者选择标准

应明确建立入选和排除标准，以便进行患者选择。应明确规定预期的患者人群，并应证明预期人群与研究人群之间的任何显著差异的合理性。研究宜仅包括自愿并能够参与随访的受试者。

在制定入选和排除标准时，宜考虑到下列各个方面，以确保受试者的治疗预期受益权重大于风险：

- a) 患者的人口统计学（例如：年龄、性别、种族）；
- b) 疾病病因（例如：狭窄、原发性或继发性返流）；
- c) 瓣膜病的严重程度；
- d) 有症状性和无症状性患者；
- e) 预测的手术发病率或死亡率的风险（例如：STS评分[1][13]，logEuroSCORE[1][29]）；
- f) 合并症情况（例如：心肌梗死、其他瓣膜病、冠状动脉或外周动脉疾病、房间隔缺损、卵圆孔未闭、感染性心内膜炎、风湿性心脏病、退行性神经系统疾病、虚弱、既往心脏介入、既往卒中或全身性栓塞、慢性肾病、血液病、慢性肺病）；
- g) 心室功能和心室腔大小（例如：心室射血分数、收缩/舒张尺寸或容积）；
- h) 血液动力学稳定性（例如：机械循环辅助器械、正性肌力支持）；
- i) 手术状况（例如：择期、紧急、急诊、抢救）；
- j) 对手术/术后抗凝或抗血小板治疗方案的耐受性；
- k) 预期寿命；
- l) 器械/手术特定的解剖学考虑因素（例如：瓣膜尺寸、钙化、先天性异常、入路部位状态、器械放置位置、耐受TEE的能力）；
- m) 可获得充分的随访治疗（所有类型的理疗和药物治疗）。

7.4.8 临床数据要求

7.4.8.1 总则

应按照YY/T 0297-1997的要求记录研究中所有受试者的临床数据，包括不良事件。临床试验机构报告的数据宜与实验室裁定的数据对比做考量和适当调整，并提供合理性依据。

CIP应提供取出物病理学方案，其中包括由独立心脏病理学家进行评估的详细说明（包括手术或尸检照片），以及在适当情况下将取出器械返还给制造商的说明。可行时，应对取出器械进行适当的功能性、成像和组织病理学研究。在受试者死亡的情况下，宜应尽量鼓励通过尸检获得关于植入器械的有价值信息。

如果认为上述任何数据不适用，应说明理由。

7.4.8.2 基线

应收集下列数据：

- a) 人口统计学（例如：年龄、性别、种族）；

- b) 基线信息（例如：体重、身高、血压）；
 - c) 合并症（如肝脏、肾脏和肺部疾病，药物滥用、吸烟史、糖尿病、高血压、高胆固醇血症）；
 - d) 心血管疾病诊断（如瓣膜病变和病因）和共存的心血管疾病（例如：心力衰竭、心肌病、动脉瘤、脑血管疾病、外周血管疾病、冠状动脉疾病、心内膜炎病史、血栓栓塞病史、既往心肌梗死史）以及心律；
 - e) 纽约心脏病协会（NYHA）功能分类和相关的胸外科医师协会预测死亡风险（STS-PROM）评分或心脏手术风险评定欧洲系统（logEuroSCORE）或两者皆有（建议所有受试者使用 STS 评分）。还宜考虑到脆弱情况和生活质量指标和 / 或运动耐受试验（参见参考文献[1][13]错误！未找到引用源。[1][31][1][40][1][41]）；
 - f) 以往接受的心血管干预措施（例如：冠状动脉搭桥、冠状动脉血管成形、介入式瓣膜成型（位置）、外科瓣膜成型（位置）、瓣膜修复（位置）、以往接受的心脏瓣膜植入（位置）、外周血管干预）；
 - g) 超声心动图和其他能提供心脏血液动力学、几何构型和功能信息（如心室功能）的相关成像数据，以表征患病瓣膜并评估植入部位和瓣环尺寸；
 - h) 用于评估潜在释放方法的相关成像数据；
 - i) 血液学研究评估了肝脏、心脏和肾脏状态（包括血液 / 凝血特征）。
- 如果认为上述任何数据不适用，应说明理由。

7.4.8.3 围术期数据

应收集下列数据：

- a) 术者姓名；
- b) 使用时间（例如：手术室的进 / 出时间、临床试验机构的进 / 出时间、住院时间）；
- c) 手术日期 / 时间；
- d) 手术室类型（例如：手术室、复合手术室、心脏介入导管室）；
- e) 麻醉方法（例如：全麻、局部、清醒镇静）；
- f) 药物，包括开始 / 停止、剂量、变更、变更的合理依据（例如：抗血栓形成方案、正性肌力药）；
- g) 所有手术器械清单（例如：导丝、导管、导入器）；
- h) 监测器械清单（例如：动脉管路、肺动脉导管、脉搏血氧仪）；
- i) 机械循环辅助器械（术前、术中、术后）和相关参数（例如：活化凝血时间、中心体温、体外循环时间、正性肌力支持、心脏骤停时间）；
- j) 成像方式（例如：X 线透视、TEE、TTE、CT）；
- k) 相对于初始诊断的任何变化；
- l) 心脏瓣膜修复器械（例如：类型、型号、尺寸、器械标识符），可植入辅助器械或辅件；
- m) 任何伴随的介入或手术；
- n) 手术要素，包括执行的任何辅助操作（例如：造影剂用量、放射剂量（参见参考文献[1][33]），栓塞保护、快速起搏）；
- o) 入路部位和技术（例如：正中开胸术、侧开胸术、经股动脉、经心尖）；
- p) 评估植入部位和瓣环尺寸或其他相关的患者尺寸；
- q) 相对于瓣叶和组织环的精确的解剖植入位置；
- r) 对装卸、可视化、释放、定位、植入位置和输送系统的插入 / 取出的评估（如适用）；
- s) 手术并发症，包括急性干预（例如：转为外科手术）；
- t) 按照 CIP 的规定，通过超声心动图和 / 或其他相关成像和血液动力学模式对已释放器械进行

定量和定性评价。宜至少记录压力梯度和返流程度。

7.4.8.4 随访数据

按照CIP的规定，可参考相关指南宜在30天、3至6个月之间的至少1个特定时间点、1年内收集随访数据，并且此后每年至少收集1次，直至研究完成。建议对患者进行体格检查。宜在所有的随访评估中进行下列评价，除非通过充分的风险分析能证明减少随访频率的合理性。根据研究设计，可能需要额外的数据收集时间。

应收集下列数据：

- a) 随访的日期、类型（亲自、电话）、地点和医疗专业人士类型（例如：研究者、医生、护士）；
- b) 体检结果；
- c) 纽约心脏协会功能分类（参见参考文献[1][41]）；
- d) 健康相关的生活质量指标；
- e) 功能评估（例如：6分钟步行试验[1][41]，峰值VO₂）；
- f) 器械评估（例如：植入位置、几何形状、结构完整性、方向）；
- g) 多普勒超声心动图或其他相关方法的血流动力学评估（所选方法宜与连续研究一致，参见附录Q）；
- h) 心率、节律和传导异常；
- i) 如有临床指征，则进行溶血试验（例如：无血浆血红蛋白）。可能需要进行其他血液检查；
- j) 抗凝血和/或抗血小板治疗的状态和持续时间（例如：国际标准化比率[INR]历史）；
- k) 心血管药物（例如：心力衰竭和抗心律失常药物），包括开始/停止日期、剂量、变更、变更依据。建议还可以收集其他药物的此类信息；
- l) 附录P中规定的不良事件；
- m) 合并疗法，（例如：心脏辅助、需要安装永久起搏器）；
- n) 关于再次手术或转为外科手术的完整手术报告；
- o) 日期和死因；
- p) 取出物分析和尸检报告（如进行了尸检）。
- q) 如果认为上述任何数据不适用，应说明理由。

如果认为上述任何数据不适用，应说明理由。

7.4.9 临床研究分析和报告

临床研究报告应符合YY/T 0297-1997的要求。临床研究报告应包括计划植入的所有受试者的信息（“意向治疗”人群）。对于随机研究，此类组应包括所有随机受试者（甚至包括未接受植入物的受试者）。应对实际接受植入物的受试者进行额外分析（也可参见附录P、附录Q和附录R）。应对经过随机但未接受植入的患者提供合理依据。

对于上市前和上市后的研究，应遵循下列原则：

- a) 报告应说明随访完整性的百分比、患者失访的原因，并提供患者随访年数，以便对不良事件进行线性化率计算；
- b) 如果在随访期间进行了研究（例如：超声心动图），应说明接受研究的患者百分比及如何选择的患者；
- c) 应尽量确定死亡原因，如果患者死于在其他地方，应与当地医生联系，以获得死亡前不久进行的任何研究的详细信息以及尸检数据和取出物数据（如有）。死亡原因不明的患者比例很高，引起了对器械相关死亡的怀疑。

7.4.10 上市后临床随访

为了获得关于不太常见或非预期的不良事件、与时间相关的不良事件（例如：结构恶化、对自体瓣膜解剖结构的不良影响）和长期性能的长期数据，长期上市后随访是至关重要的。在上市后，建议对上市前临床研究中的初始患者群继续进行随访。此类患者是有效长期数据的最佳来源，因为已在术前和围术期进行了充分的研究（有据可查），并且可以计算总体死亡率和不良事件发生率。应记录将个体患者从长期随访中移除的原因。为了利于长期随访并避免需要重新获取患者知情同意的需要，宜在最初临床研究知情同意时获得知情同意，其中包括关于计划的上市后随访持续时间的详细信息。

应按照7.4.8.4 进行关键阶段患者的植入后随访，持续至少5年。

应在关键阶段队列中进行植入后 10 年随访，基于风险评定和器械标示来确定终点。植入后的研究宜收集安全性和有效性数据（例如：死亡、死因、卒中、血栓栓塞、生活质量、瓣膜再次介入）。在某些情况下，10 年随访可能不可行（例如：高风险患者、老年人），应说明随访持续时间的合理依据。

除了患者的初始关键阶段队列之外，还可从其他用户和代表真实世界临床环境的患者获得临床数据。应对上市前和上市后队列进行单独和汇总的分析和报告。

随访宜尽可能完整、避免自我报告、在所有报告中标明随访年份（以便计算不良事件发生率），并生成科学有效的高质量数据（即可靠和稳健），以便能够产生严谨的临床和监管决策所需的相关证据。

适用于上市前患者、上市后临床随访研究中注册的任何其他患者以及登记注册中的患者的长期上市后随访的原则如下：

- a) 应实施通用 CIP，以确保准确、完整的长期随访，这对于识别所有不良事件以及器械的性能或有效性而言是至关重要的；
- b) 应尽可能以面对面的方式定期进行预订的随访，最好由独立的医生进行随访，而不是通过电话联系或邮寄或电子邮件问卷；

随访宜包括对患者进行医生检查（如可能）以及任何相关的研究和成像。应报告每种随访方法的百分比。已证明回顾性数据采集（尤其是在长时间间隔后）会低估不良事件发生率。

附录 A

(资料性附录)

本标准条文的原理

A.1 基于风险方法的原理

由于传统的基于需求的模式跟不上技术创新的速度，因此本标准采用基于风险管理的原理。基于需求的模式，制造商必须花时间去寻找方法以符合标准要求，而不是开发新的技术以生产出自身更安全的产品。基于风险的模式，使得制造商不断地评估器械已知的和理论上的风险，制定最适合的方法来降低器械的风险，并执行适当的试验和分析方法来证明风险已被降低。

本标准将基于风险模式的实施要求与一系列最佳实践的适合评价心脏瓣膜修复器械的验证试验方法结合。风险评定的目的是识别危险以及相关的失效模式和原因，以确定必要的试验和分析并评价与每个特定危险相关的风险。关于这一基于风险的方法的其他详细信息，可参见附录 F。风险管理中的头脑风暴 / 决策 / 记录过程为制造商提供了评估本标准中包含的最佳实践方法的机会。制造商可选择采用本标准中所定义的最佳实践方法，或者可能偏离该方法，但需要提供偏离的科学依据。YY/T 0316-2008 要求的风险管理文件宜记录此类决定，并说明合理依据。

基于风险的模式要求在器械开发者（制造商）与负责验证器械在安全性和功能性的法规符合性的机构两者之间进行协作。制造商应努力持续改进器械的设计和试验方法，以保证器械的安全性和功能性，而不是过多的依赖于将长期的患者经历作为器械改进的有效证据。

A.2 临床前体内评价的原理

临床前体内评价的总体目标是在最接近模拟的人体实际条件的生物环境中测试心脏瓣膜修复系统的安全性和功能性。

临床前体内评价是人体植入前的最后研究步骤。因此，宜为法规监管机构提供适当的保证水平，即心脏瓣膜修复系统可以安全地使用。

目前尚未建立一个统一可接受的动物模型。因此，宜适当说明所选动物模型的合理性，以确保和研究组织相关的心脏瓣膜修复系统能够最大程度地与人体条件兼容。由于需要进行慢性研究来说明心脏瓣膜修复器械的血液动力性能、生物反应、结构完整性、以及在特定解剖位置与输送系统和瓣膜有关的病理学，因此，最好是在瓣膜预期放置的解剖位置对瓣膜进行这种较长期的试验。基于心脏瓣膜修复器械如何配置到周围解剖结构并修复植入后心脏瓣膜的功能，可能需要对临床前体内动物模型中的解剖结构进行修改。

同时植入阳性对照器械，通过关联已知的临床性能，提高比较评估。此外，这种方法容易区分与阳性对照器械相关的并发症和与受试心脏瓣膜修复系统相关的并发症。

A.3 设计验证和设计确认试验的原理

验证和确认试验包括材料试验、临床前实验室试验、临床前体内评价和临床研究。虽然临床研究通常被认为是设计确认的一部分，但是一些设计输入阶段确定的要求可能仅在临床条件下才能被验证。这里规定的试验并不旨在构成一个完整的试验计划。针对心脏瓣膜修复系统的全面试验计划，宜被定义为风险评定活动的一部分。如果制造商的风险评定结论是通过其他试验或修改本标准中的试验方法来证明器械的安全性和功能性，制造商宜在风险评定中合理说明替代的试验或试验方法的等同性或优越性。

制造商宜对心脏瓣膜修复系统的设计、包装、标签和辅件进行确认。对于一个全新的心脏瓣膜修复器械，设计确认通常发生在两个阶段。第一阶段，制造商在首例人体植入前，检查所有验证试验结果和生产过程确认结果。检查可能还包括科学文献分析、将使用该器械的临床医生和其他专家的意见、以及类似器械的设计历史对比。检查的输出结果宜是该器械是安全的，并适合用于人体临床研究。设计确认的第二阶段，发生在上市前的临床研究批准时。宜对临床研究批准阶段产生的数据进行审核，以确保该器械及其包装、标签和辅件是安全的，达到预期使用的目的，并准备上市批准。宜记录这些确认活动。

对于现有的心脏瓣膜修复系统设计或制造方法的变更，验证和确认的概念仍适用，但适用范围会受到限制。风险分析宜定义验证和确认的范围。

由于填料、添加剂和加工助剂会对材料属性产生深远的影响，相对一般的试验样品，临床级别的材料和组件的使用是很重要的。试验时，宜评估材料的接合处（例如：焊接、缝合或胶合），因为这些都是潜在的失效区域。

A.4 成像评估的原理

超声心动图和多普勒超声心动图是目前认可的用于评价人体心功能和心脏瓣膜修复器械功能实用有效的方法。其他成像方式（如X线透视、CT和心脏MRI）可作为超声心动图评估的补充。诊断精度取决于操作者的技能。所有涉及特定的心脏瓣膜修复器械临床评价的研究单位，宜采用相同的成像方案和质量评估（参见附录 Q）。

A.5 临床评价报告的原理

报告终点的建议可参见多份出版物（参见参考文献[1][20][1][23][1][36][1][37]）。该指导原则的目的是使患病的心脏瓣膜的手术结果更容易报告和分析。设计的定义和推荐方法，便于在不同的临床医生、研究组、输送技术和器械之间进行对比。进行临床评价的心脏瓣膜修复器械宜在瓣膜并发症发生率的广泛可接受的性能标准限制范围内，实现其预期使用。限制范围应根据已公布的随访研究结果或阳性对照组结果设定。要进行适当的风险评定，宜对术前、围术期和随访的资料进行整理、分析和报告。

临床评价要求对心脏瓣膜修复器械在植入后出现的特定并发症进行记录（参见附录 R）。新的或变更后的心脏瓣膜修复器械宜和现有的心脏瓣膜修复器械一样进行临床评价。在适当的情况下，宜进行随机的临床试验，把心脏瓣膜修复器械与经外科手术植入的心脏瓣膜替代物、心脏瓣膜修复手术、替代物或药物治疗进行对比。临床评价还需要进行正式的临床数据统计学评价而不是描述性统计学。应在整体性能通过正式方法完成评价之前对非预期的与瓣膜相关的并发症进行报告和评价。临床数据的统计学评价方法和评估准则，在儿童和成人的研究人群之间可能会有所不同。考虑到与心脏瓣膜修复器械有关的重大风险以及此类器械的未知耐久性，宜建立上市后监管方案。

A.6 标签和使用说明书中器械尺寸测量的原理

尺寸测量可能是一些心脏瓣膜修复器械的相关参数，而有些修复器械可用于通过某种方式置入解剖位置，而不仅仅是尺寸认定。制造商宜提供关于如何在预期解剖位置配置修复器械的明确说明（以及特殊处理条件、警告和 / 或注意事项），以确保达到最佳器械功能。宜在使用说明书中列出植入后的修复器械或周围解剖结构的尺寸测量或配置中可能发生的任何变化。

A.7 人机工程的原理

目前已出版的人机工程标准IEC 62366-1。制造商宜将所有的人机工程因素纳入到整个产品开发过程中，以确保设计和开发出安全、有效和易于使用的心脏瓣膜修复系统。宜在标签中的警告和 / 或注意事项部分列出在植入心脏瓣膜修复器械期间可能导致错误的人机因素情况。

附 录 B

(规范性附录)

包 装

B.1 要求

应符合GB 19633-2015以及YY/T 0640: 2016的包装要求。

B.2 原则

包装应设计成确保为用户提供的心脏瓣膜修复器械、输送系统（如适用）和辅件，其特性和性能在正常的运输或贮存条件下不会发生改变。标记为“无菌”植入物的包装应能够在规定的贮存、运输和装卸条件下保持其初始无菌保证水平，直至保持无菌的包装损坏或被打开。

B.3 容器

B.3.1 单包装

心脏瓣膜修复器械、输送系统（如适用）和辅件应包装在符合GB 19633-2015要求的单包装内。

B.3.2 外包装

应对单包装进行外包装（销售 / 贮存包装），以保护单包装。

附 录 C
(规范性附录)
产品标签、使用说明书和培训

C.1 要求

应符合 GB 19633-2015 以及 YY/T 0640: 2016 的包装要求。

C.1.1 总则

应符合 YY/T 0640: 2016、YY/T 0466.1-2016 和 YY/T 0466.2-2016 中对标签的要求

标签、使用说明书和培训计划的设计, 应确保为用户提供处理、植入和调整心脏瓣膜修复器械的信息, 并应经审核和批准后作为风险和质量管理体系的一部分。标签和使用说明书应符合特定国家的语言要求。

C.1.2 单包装标签

每个单包装应标有以下信息:

- 名称或商品名;
- 型号;
- 序列号 / 批号;
- 尺寸 / 配置和器械类型 (如适用);
- “无菌”(sterile) 字样或符号和灭菌方法 (如适用);
- 对于无菌器械, 有效日期或失效日期;
- 关于“仅供一次性使用”的声明 (如适用);
- 用户信息参照使用说明书。

C.1.3 外包装标签

每个外包装应标有说明下列内容的文字、短语和/或符号:

- 器械的名称或商品名;
- 制造商和 / 或分销商的名称、地址和电话号码, 以及制造商的其他联系方式 (例如: 传真号、电子邮箱)。可能还需要进口国家的进口商或进口国家制造商的授权代表的名称和地址;
- 型号;
- 序列号 / 批号;
- 尺寸 / 配置和器械类型 (如适用);
- 净含量;
- “无菌”(sterile) 字样或符号和灭菌方法 (如适用);
- 对于无菌器械, 使用到期日或有效期;
- 关于“仅供一次性使用”的声明 (如适用);
- 用于临床研究的器械, 应有“仅供临床研究使用”的标识;
- 器械规范中指定的任何特殊贮存或处理条件;
- 关于“如果器械容器已被打开或损坏, 则不得使用该器械”的警告;
- 用户信息参照使用说明书。

C.1.4 使用说明书

每个心脏瓣膜修复器械应随附包括至少下列内容的使用说明书：

- 器械的名称或商品名称；
- 制造商和 / 或分销商的名称、地址和电话号码，以及制造商的其他联系方式（例如：传真号、电子邮箱）。可能还需要进口国家的进口商或进口国家制造商的授权代表的名称和地址；
- 使用说明书版本号和实施日期；
- 净含量；
- 适应症（批准的使用说明书应与从所研究患者获得的证据完全一致）；
- 任何已知的禁忌症；
- 器械描述，包括可用型号和用户要求的尺寸；
- 所需辅件的描述及其使用说明；
- 关于器械包装 / 供应方法的信息；
- “无菌”（sterile）字样或符号和灭菌方法（如适用）；
- 器械能够或不能重复灭菌的说明；
- 关于“仅供一次性使用”的声明（如适用）；
- 用于上市前临床研究的器械，应有仅供临床研究使用的标识；
- 任何特殊的贮存或处理条件；
- 关于“如果器械容器已被打开或损坏，则不得使用该器械”的警告；
- 任何关于器械处理、植入或手术后调整的任何警告；
- 针对该器械的任何其他警告或注意事项（例如：伴随手术、与其他器械一起使用、X 线透视引起的辐射暴露风险）；
- 重复灭菌的说明（如适用），包括最大可重复灭菌次数、经验证后可达到器械无菌效果的灭菌参数以及相关的其他方法、装置、容器和包装的适当信息；
- 器械准备的具体说明（例如：化学溶液中储存的器械的冲洗要求）；
- 器械植入或使用的具体说明；
- 目标植入部位的测量和器械尺寸或配置选择的具体说明；
- 潜在并发症列表；
- 临床经验总结（如需要）；
- 适当的 MR 安全信息（MR 特定条件安全、MR 安全或 MR 不安全）和关于 MRI 兼容性的说明；
- 关于患者随访和 / 或药物治疗的术后建议；
- 医生和患者联系的任何信息或说明。

C.1.5 医疗记录标签

制造商可给每个心脏瓣膜修复器械提供易撕拉、可粘贴的标签，或等同物，使器械信息能转移到适当的医疗记录。如有提供，每个标签应包含：心脏瓣膜修复器械的名称或型号、尺寸 / 配置和序列号，以及制造商识别码（如适用）。

标签尺寸应充分显示所需信息并清晰易读。应避免尺寸过大。根据各个国家的政策法规，所需的标签数量可能会不同。

C.2 医生和支持人员的培训

如果风险评定有要求，制造商应为医生和参与围术期患者护理人员建立一个结构化的培训计划。培训计划的设计，应能为医生和护理人员提供必要的信息和经验，在参照使用说明书操作器械时，可以控制与用户相关的风险。培训记录应予以保持，以证明医生已接受适当的培训。

适当时，培训计划应包括以下内容：

- a) 所有系统组件的描述，包括心脏瓣膜修复器械和输送系统以及手术原理的总结；
- b) 全面介绍使用说明书，包括适应症、患者选择、禁忌症、注意事项、警告、潜在的不良事件、术前准备、瓣膜尺寸测量、植入程序和术后患者护理；
- c) 器械植入的成像要求的介绍，如 X 线透视、计算机断层扫描（CT）、经胸超声心动图（TTE）、磁共振成像（MRI）和经食道超声心动图（TEE）；
- d) 器械和输送系统植入仿真模型的操作示范；
- e) 在尸体或动物模型或其他适当的模型（例如：机器人模拟系统）中使用器械；
- f) 临床培训计划，包括已获得的病例；
- g) 用户验证 / 确认，通过预定义的标准确定。

附 录 D

(规范性附录)

灭菌

D.1 总则

应符合YY/T 0640: 2016的灭菌要求, 同时应符合以下要求。

对于以无菌状态供货的器械或辅件, 应通过适宜的方法灭菌, 并且应根据国际公认的标准(如GB 18278.1-2015、ISO/TS 17665-2、ISO/TS 17665-3、GB 18279.1-2015、GB 18280-2000、YY 0970-2013和GB 19974-2005等标准的规定)进行验证。如果制造商宣称人工心脏瓣膜在植入前可以再次灭菌, 制造商应提供符合YY/T 0802-2010的充分说明, 包括已被证明能使器械达到无菌状态的参数说明。

对于任何可以重复使用的器械或辅件, 使用说明书应包含允许产品重复使用的适当过程的信息, 包括洁净、灭菌、包装和灭菌方法(适用时)以及对重复使用次数的任何限制。

附 录 E

（资料性附录）

心脏瓣膜修复系统

E.1 总则

本附录包含心脏瓣膜修复系统的特征，宜考虑将其纳入设计文件。可能包括相关的书面说明和技术图纸。

E.2 心脏瓣膜修复器械的特征

- 可用的尺寸 / 配置、器械识别尺寸和预期的解剖尺寸；
- 每个组件及其总数（例如：2个腱索、瓣叶、支撑结构、涂层）；
- 结构材料（例如：不锈钢、镍钛合金、钛、聚合物）；
- 非结构性材料（例如：心包组织、聚合物）；
- 组件连接材料 / 方法（例如：缝合材料、粘合剂）；
- 释放模式或锚定技术（例如：自扩张、球囊扩张、缝合、顺行 / 逆行释放）；
- 预期的植入位置（例如：主动脉、二尖瓣、三尖瓣、肺动脉、冠状窦、心房、乳头肌、心室）；
- 器械如何在植入后即刻或植入后逐渐与植入部位连接或相互作用；
- 可收回性；
- 重新定位；
- 可定向性；
- 植入后可调节性；
- 不透射线标记的位置；
- 植入物尺寸测量；
- 器械之间功能和释放注意事项；
- 器械贮存介质。

E.3 输送系统的特征

- 输送路径（如经股、经心尖、经间隔、经肋间隙）；
- 输送工具 / 导管；
- 导丝；
- 引导鞘管；
- 球囊；
- 压握 / 装载工具；
- 接入口；
- 与植入过程中涉及的交换机制相关的输送工具 / 控制的说明（例如：缝合、锁定机制的描述）；
- 其他辅件；
- 一次性用品。

E.4 化学处理、表面改性或涂层

宜记录任何化学处理、表面改性或涂层使用，包括最初的组织固定和任何抗钙化、抗感染或抗血栓的处理。对于药械组合产品，ISO 12417的要求可能适用。

E.5 植入手术

宜记录推荐的植入手术或技术的简要说明，以及植入物尺寸测量操作。制造商宜说明预期进行植入手术的环境条件（例如：灭菌技术、手术室环境）。

注：参见参考文献[1][38][1][39]。

E.6 辅件

宜描述将用于连接心脏瓣膜修复器械的任何辅件及其移植（例如：测瓣器、导丝、导引管鞘、球囊导管、装载工具等），并且宜提供它们的构成材料。

附录 F (资料性附录)

心脏瓣膜修复系统的危险、相关失效模式和评价方法

F.1 总则

如附录 A 所述,本标准采用基于风险评估的方法进行心脏瓣膜修复器械的设计和试验。这一基于风险的方法需要全面评估与所考虑与器械相关的危险,评价此类危险影响的适当失效模式和方法以及风险降低作用的有效性。本附录提供了与心脏瓣膜修复器械相关的基于风险方法的指南。此外,表 F.2 和表 F.3 列出 2 个风险管理计划示例,以说明此项评估的潜在方法。本附录中提供的信息并未包含所有情况。

F.2 危险、失效模式和评价方法

基本风险评定术语的定义如下。

- 伤害 - 人身健康损伤或损害、或者财产或环境损害(ISO/IEC 指南 51:2014 3.3;参考文献[1][8])
- 危险 - 潜在的伤害(ISO / IEC 指南 51: 2014 3.5;参考文献[1][8])
- 失效模式 - 危险的原因

表 F.1 列出了典型危险,与之相关的失效模式示例,以及可能的评价方法。该表并未包含所有的情况,但代表了适用于心脏瓣膜修复器械的危险和失效模式。

注:有关如何识别和评估潜在的器械相关使用错误的指南,以及关于使用相关危险、失效模式和评价方法的广泛信息,可参见 IEC 62366-1,其中包括风险管理过程(YY/T 0316-2018)和可用性工程过程的比较图,以及关于用户行动分类的资料性附录,关于使用失误、非正常使用和可能原因的资料性附录。

表 F.1 心脏瓣膜修复器械的可能危险、相关失效模式和评价方法

危险	潜在失效模式	可能的评价方法
瓣膜狭窄	血管翳过度生长、器械和 / 或瓣叶过度变形、器械结构恶化、器械过度回弹、器械移位和 / 或脱落、相邻瓣叶增厚、CPR 期间器械挤压、器械植入不正确、植入多个器械	脉动流压差、磨损 / 耐久性试验、器械疲劳试验 / 分析、器械蠕变试验、器械移位试验、器械回弹试验、超声心动图表征的临床前体内评价、尸体评价、活体外评价、生物相容性评估、临床评价
返流增加	自体瓣叶撕裂、磨损、分层或收缩、自体瓣叶脱垂、器械过度变形、器械结构恶化、缝合线断裂 / 脱出、缝线孔拉长、器械移位和 / 或脱落、CPR 期间器械挤压、器械植入不正确	脉冲血流返流试验、瓣膜脱垂试验、材料表征、器械蠕变试验、耐久性试验、器械疲劳试验 / 分析、超声心动图和 X 线透视镜表征的临床体内评价、体外流动可视化、尸体评估、活体外评价、生物相容性评估、临床评价
碎片栓塞 - 与器械或手术相关	由器械结构恶化或在器械输送期间或输送系统断裂期间产生的器械或解剖学碎片、不正确的器械植入	材料表征、生物稳定性试验、耐久性试验、器械疲劳试验 / 分析、临床前体内评价、临床评价
心肌梗死	组织过度变形、器械植入导致冠状动脉穿孔、冠状动脉受压、冠状窦血栓形成	解剖患者模型评价(例如:CT 重建)、临床前体内评价、生物相容性评估、器械机械试验、临床评价
器械脱落	固定失败、尺寸不当、器械结构恶化、MR 不兼容	器械移位试验、耐久性试验、器械疲劳试验 / 分析、MRI 兼容性评估、临床前体内评价、临床评价
器械移位 / 部分脱出	固定失败、器械结构恶化、尺寸不当	器械移位 / 脱出试验、耐久性试验、器械疲劳试验 / 分析、MRI 兼容性评估、临床前体内评价、

危险	潜在失效模式	可能的评价方法
		临床评价
溶血	导致剪切应力升高或红细胞破坏的材料或机械因素	体外流动可视化、体外全血研究、实验室模型、计算机建模、临床前体内评价、临床评价、血液相容性评估
血栓、血栓栓塞	材料或机械因素引起的血流停滞或血液与材料之间不良的相互作用	材料表征、体外流动可视化、血液循环模型、血液与材料相互作用表征、计算机建模、临床前体内评价、临床评价、血液相容性评估
生物不相容性	局部或全身毒性、不正常的组织反应或凝固作用、材料降解、组件化合物的滤沥	根据 GB/T 16886.1-2011 进行的生物评估、材料表征、血液材料相互作用表征、生物稳定性试验、浸出试验、腐蚀试验、灭菌残留物的表征、临床前体内评价、临床评价
感染性心内膜炎	非灭菌器械、非灭菌辅件	对器械和辅件进行灭菌过程确认以确保达到 10 ⁻⁶ 的无菌等级，器械包装完整性试验
无法完成植入手术；增加手术时间	不正确的患者筛查标准、器械或输送系统失效、尺寸不当；装运、准备、输送和回撤过程中的器械损坏；器械与辅件不兼容、系统在成像技术下不可见、使用错误	使用器械、包装、辅件和使用说明书进行设计确认；跟踪评价器械和输送系统；过程中检查、临床前体内评价、可用性和临床评价
病毒、牛海绵状脑病或其他传染因子	组织和 / 或组织衍生源材料污染	证明符合 YY/T 0771 系列标准的所有要素
出血	在器械植入期间的血管壁穿孔、由于器械结构恶化 / 移位导致的解剖结构穿孔、血管壁侵蚀、入路部位不完全闭合、入路	设计确认试验、临床前体内评价、临床评价
非预期的解剖反应	瓣膜瓣叶干扰、冠状窦闭塞、冠状动脉闭塞、传导系统干扰、血管或心肌损伤、腱索缠绕和 / 或破裂、间隔移位、对其他心脏瓣膜的意外影响（例如：二尖瓣修复后的主动脉瓣关闭不全）	活体外评价（例如：尸体研究、活体外心脏研究）、临床前体内评价、临床评价、解剖患者模型评估（例如：CT 重建）
MRI 不兼容	器械移动、器械加热、成像失真、器械可视性差	材料表征、MRI 兼容性试验
器械过早释放	设计或使用错误	体外模拟使用研究、代表性预期用户的可用性评估、模拟植入手术任务、临床评价
传导系统中断	对传导节点的影响、特别是在三尖瓣 / 主动脉瓣修复期间	尸体评价、活体外评价、临床前体内评价、临床评价
无法完成植入手术；增加手术时间	不正确的患者筛查标准、器械或输送系统失效、尺寸不当；装运、准备、输送和回撤过程中的器械损坏；器械与辅件不兼容、系统在成像技术下不可见、使用错误	使用器械、包装、辅件和使用说明书进行设计确认；跟踪评价器械和输送系统；过程中检查、临床前体内评价、可用性和临床评价
病毒、牛海绵状脑病或其他传染因子	组织和 / 或组织衍生源材料污染	证明符合 YY/T 0771 系列标准的所有要素
出血	在器械植入期间的血管壁穿孔、由于器械结构恶化 / 移位导致的解剖结构穿孔、血管壁侵蚀、入路部位不完全闭合、入路	设计确认试验、临床前体内评价、临床评价
非预期的解剖反应	瓣膜瓣叶干扰、冠状窦闭塞、冠状动脉闭塞、传导系统干扰、血管或心肌损伤、腱索缠绕和 / 或断裂、间隔移位、对其他心脏瓣膜的意外影响（例如：二尖瓣修复后的主动脉瓣关闭不全）	活体外评价（例如：尸体研究、活体外心脏研究）、临床前体内评价、临床评价、解剖患者模型评估（例如：CT 重建）
MRI 不兼容	器械移动、器械致热、成像伪影、器械显像差	材料特性、MRI 兼容性试验
器械过早释放	设计或使用错误	体外模拟使用研究、代表性预期用户的可用性评估、模拟植入手术任务、临床评价
传导系统中断	对传导节点的影响、特别是在三尖瓣 / 主动脉瓣修复期间	尸体评价、活体外评价、临床前体内评价、临床评价

表 F.2 心脏瓣膜修复器械的设计失效模式和结果分析 (DFMEA) 方法示例

DFMEA 编号:		器械 / 系统名称: 手术植入硬质二尖瓣瓣膜成形环							编写人:			
设计责任:		部件编号: 123456							初始日期:			
团队成员:									修订日期:			
ID	组件	功能	失效模式	效应	原因	初步评估			风险降低 / 控制措施	风险控制之后		
						严重度	概率等级	风险分类		改善后的严重度	改善后的概率等级	剩余风险分类
1	TI-6Al-4V 结构元件	为二尖瓣修复提供结构加固; 重塑瓣环	疲劳性断裂	再次手术不足、取出、外周水肿、扩张型心肌病、肥厚。	体内载荷疲劳裕度不足, 超过组件的疲劳能力				<ul style="list-style-type: none"> ——表征体内载荷条件 ——设计寿命要求 ——结构材料 / 组件的疲劳表征; ——器械 / 组件的疲劳试验 ——在负载和材料最差情况条件下的组件的有限元分析 			
2	涤纶布套	能够将器械锚固在瓣环内	缝合撕裂	延长更换器械的操作时间	缝合线保持力不足				<ul style="list-style-type: none"> ——缝合线保持强度要求 ——缝线拉力试验 ——可用性试验 ——医师培训 			
3	器械支架	能够在植入期间牢固保持器械	支架在植入后不会从器械中释放	延长移除支架的操作时间, 可能对天然组织造成损害	支架未正确连接到器械 - 缝线结固定在布料覆盖物				<ul style="list-style-type: none"> ——支架附件的生产过程 ——对支架附件的 100% 检查 ——可用性试验 ——医师培训 			
4					支架设计不便于在原位切割支架附件缝合线				<ul style="list-style-type: none"> ——支架设计规范 ——可用性试验 ——医师培训 ——临床前动物评价 			

表 F.3 心脏瓣膜修复器械的危险分析方法示例

危险分析编号:		器械 / 系统名称: 手术植入硬质二尖瓣瓣膜成形环						编写人:			
设计责任:		部件编号: 123456						初始日期:			
团队成员:								修订日期:			
ID	危险	初始事件	危险情况	伤害	初步评估			风险降低 / 控制措施	风险控制之后		
					严重度	概率等级	风险分类		改善后的严重度	改善后的概率等级	剩余风险分类
1	器械脱落	植入部位内的器械锚固不足	器械开裂 / 缝合线脱出	器械功能完全丧失; 可能的患者死亡; 需要取出和再次手术				<ul style="list-style-type: none"> ——锚固稳定性的器械设计规范 ——器械移位试验 ——缝合脱出试验 ——临床前体内评价 ——活体外 / 尸体试验(对于修复 - 功能性与退行性, 必须考虑到患者人群) 			
2			连枷器械 - 部分环开裂	周围解剖结构受损 (例如: 心室磨损、心房)							
3	残余返流过度 - 手术失败	植入的器械尺寸不正确 / 尺寸过大	植入后立即进行不正确的瓣叶接合	修复效果不佳导致无效; 延长手术时间以纠正修复				<ul style="list-style-type: none"> ——器械尺寸和相关精度要求 ——可用性试验 ——临床前动物评价和超声心动图表征 ——医师培训 			
4	过度返流 - 功能衰竭	体内载荷超过结构组件的设计能力	器械疲劳失败导致瓣叶接合不当	功能不全、再手术、取出、外周水肿、扩张型心肌病、肥大				<ul style="list-style-type: none"> ——表征体内载荷条件 ——设计寿命要求 ——机械器械 / 组件静态 / 疲劳试验 ——FEA ——机械磨损试验(模拟器械与自体解剖结构之间的相互作用) 			

危险分析编号:				器械 / 系统名称: 手术植入硬质二尖瓣瓣膜成形环				编写人:			
设计责任:				部件编号: 123456				初始日期:			
团队成员:								修订日期:			
ID	危险	初始事件	危险情况	伤害	初步评估			风险降低 / 控制措施	风险控制之后		
					严重度	概率等级	风险分类		改善后的严重度	改善后的概率等级	剩余风险分类
5	生物不相容	器械制造后的清洁过程不足	化学残留物浸出到组织 / 血液	局部或全身毒性导致感染; 死亡				<ul style="list-style-type: none"> ——制造后的组件清洁要求 ——在制造后的器械过程中监测 ——按照适用的 ISO 标准进行生物相容性安全性评估 ——材料表征 ——血液相互作用表征 ——生物稳定性试验 ——腐蚀试验 ——剩余风险表征 ——临床前动物评价 			

F.3 与输送系统相关的失效模式 / 危险

F.3.1 与输送系统的“通过性能”相关，包括但不限于下列各项：

- a) 导丝没穿过病变部位；
- b) 导引鞘和输送系统与植入部位不匹配（即尺寸不匹配）；
- c) 无法推送输送系统到目标植入部位；
- d) 产生栓子；
- e) 输送系统导致的器械脱落；
- f) 血管夹层；
- g) 心肌穿孔；
- h) 持续性间隔缺损；
- i) 入路部位并发症。

F.3.2 与“输送系统释放性能”相关，包括但不限于下列各项：

- a) 无法完全并准确释放器械；
- b) 与器械和植入部位相关的不成比例的球囊尺寸和性能，如球囊顺应性和爆破压力（如适用）；
- c) 输送系统导致的器械脱落；
- d) 球囊失效（如适用）；
- e) 其他辅件损坏器械组件；
- f) 显像差；
- g) 产生栓子。

F.3.3 与“输送系统回撤性能”相关，包括但不限于下列内容：

- a) 球囊排空不当（球囊可扩张）；
- b) 球囊折叠翼翅膀（当排空时，在回撤过程中球囊的截面形状会产生问题）；
- c) 缺乏结构完整性；
- d) 产生栓子；
- e) 直径不匹配；
- f) 输送系统导致的器械脱落；
- g) 其他辅件损坏器械系统组件；
- h) 输送系统阻碍器械；
- i) 显像差；
- j) 器械脱落；
- k) 无法移除可移动器械系统组件。

F.3.4 与“输送系统止血性”相关，包括但不限于下列内容：

- a) 尺寸不匹配；
- b) 密封性能差；
- c) 其他泄漏；
- d) 入路血管的止血；
- e) 血管入路部位受损。

F.3.5 与目标植入部位的“准确释放器械的能力”相关，包括但不限于下列各项：

- a) 错误定位或定向；
- b) 释放构型不准确；
- c) 不完全释放；
- d) 显像差；
- e) 植入部位尺寸测量不准确。

F.3.6 与血管系统内的“器械的有效固定”相关，包括但不限于下列各项：

- a) 不完全贴合血管壁；
- b) 过度或不足的径向力；
- c) 植入部位尺寸测量不准确；
- d) 器械移位；
- e) 器械脱落。

F.3.7 与“器械的结构完整性和 / 或耐久性的损失”相关，包括但不限于下列各项：

- a) 植入物结构性失效；
- b) 不完全贴合血管壁；
- c) 泄漏；
- d) 穿孔；
- e) 器械移位；
- f) 器械脱落；
- g) 血栓形成；
- h) 潜在的失效模式，如磨损、支柱断裂、失去固定、层离和缝线断裂。

F.4 额外的一般失效模式和原因

额外的一般失效模式和原因：

- 心脏瓣膜修复器械和输送系统不能通过迂曲的解剖结构；
- 心脏瓣膜修复器械不能装载到输送系统（如适用）；
- 心脏瓣膜修复器械错误装载至输送系统；
- 心脏瓣膜修复器械无法从后释放输送系统中释放；
- 心脏瓣膜修复器械不能重新回收或重新定位（如适用）；
- 使用说明书不当；
- 输送系统的用户界面设计差；
- 标签不当；
- 警告不当；
- 由不熟练 / 训练不当的人员使用；
- 植入过程中缺乏对无菌性条件的依从性；
- 出货过程中包装损坏；
- 有效期降级；
- 出货和储存过程中环境损坏（过热或过冷）；
- 器械重复使用不当。

附录 G
(资料性附录)
儿科器械的体外试验指导原则

G.1 引言和儿科定义

传统上，心脏瓣膜修复器械是针对成年人群进行设计、试验和标签的。许多真实和感知的科学、营销和法规障碍限制了儿科心脏瓣膜修复器械的发展。这些限制包括小尺寸器械的需求、患者成长需要多次重复手术、人工生物组织钙化增强的问题、市场规模小、缺少足够的患者来完成典型的临床试验。这些问题曾在2010年1月12日于华盛顿举办的儿科心脏瓣膜研讨会中被提出，会议的参会人员有临床医生、器械行业代表、学者以及美国食品药品监督管理局（FDA）（参见参考文献[1][34]）。用于儿科人群的器械的体外试验的指导原则就是来自研讨会的一个演讲（参见参考文献[1][42]）。

一些儿科定义仅包括四组分类（新生儿、婴儿、儿童、青少年），但来自儿科临床医生的分类则增加了“幼儿”一组。

表 G.1 儿科定义

儿科分组	推荐的定义
新生儿	0<年龄<30 天
婴儿	30 天≤年龄<1 岁
幼儿	1 岁≤年龄<5 岁
儿童	5 岁≤年龄<13 岁
青少年	13 岁≤年龄<22 岁

G.2 脉动流试验条件

表 G.2 脉动量试验条件：左心

儿科分组	心脏收缩期百分比 %	平均动脉压(MAP)mmHg	心率 次 / 分钟	心输出量 L/min
新生儿	50	45	60, 150, 200	0.3; 1; 1.5
婴儿	50	55	60, 120, 200	0.5; 2; 3
幼儿	45	65	60, 100, 160	1.5; 3; 4.5
儿童	40	80	60, 80, 140	2; 3.5; 5
青少年	35	100	45, 70, 120	2; 5; 7

表 G.3 脉动量试验条件：右心

儿科分组	心脏收缩期百分比 %	平均动脉压(MAP)mmHg	心率 次 / 分钟	心输出量 L/min
新生儿	50	20	60, 150, 200	0.3; 1; 1.5
婴儿	50	20	60, 120, 200	0.5; 2; 3

幼儿	45	20	60, 100, 160	1.5; 3; 4.5
儿童	40	20	60, 80, 140	2; 3.5; 5
青少年	35	20	45, 70, 120	2; 4; 7

G.3 FEA/寿命分析条件

表 G.4 FEA/寿命分析条件：左心

儿科分组	FEA 峰值压差 / CO mmHg/L/min	寿命分析周期标准 (等同年龄)
新生儿	90 / 1.5	5
婴儿	100 / 3	7
幼儿	110 / 4.5	10
儿童	135 / 5	10 ^a
青少年	160 / 7	10 ^a

^a参考文献[1][42]指出，等同于 15 岁，来自美国 FDA。

表 G.5 FEA/寿命分析条件：右心

儿科分组	FEA 峰值压差 / CO mmHg/l/rnin	寿命分析周期标准 (等同年龄)
新生儿	40 / 1.5	5
婴儿	40 / 3	7
幼儿	40 / 4.5	10
儿童	35 / 5	10 ^a
青少年	40 / 7	10 ^a

^a参考文献[1][42]指出，等同于 15 岁，来自美国 FDA。

附录 H (资料性附录)

心脏瓣膜修复器械及其组件的一些物理和材料属性的示例和定义

H.1 总则

本附录描述了可用于表征心脏瓣膜修复器械和 / 或其组件的物理和材料属性的示例和定义。

因为材料及其组件组成最终产品, 所以宜对所用材料或组件进行所有检测。包括组装后所有的随后处理。

附录 I 中提供了一些和物理以及材料性能表征相关的标准化试验方法的示例。

风险分析在心脏瓣膜修复器械及其组件的物理和材料属性测定的选择起着重要作用。

H.2 原材料的物理性能

H.2.1 生物稳定性 biostability

材料在生理液环境下其化学成分的变化。

H.2.2 化学成分 chemical composition

化学成分和纯度的测量, 包括任何添加剂。

H.2.3 热膨胀系数 coefficient of thermal expansion

材料在温度变化下物理尺寸的相应变化。

H.2.4 密度 density

单位体积质量的测量, 例如: 材料密度。

H.2.5 膜成分 film composition

薄膜的元素组成分析, 以百分比表示。

H.2.6 膜厚度 film thickness

沉积于基体材料表面膜的平均厚度。

注: 测量薄膜厚度的技术有轮廓测量法和椭圆光度法。在某些情况下, 可使用俄歇深度压形方法测量。

H.2.7 玻璃化转变温度 glass transition temperature

聚合物的特性温度, 即在某温度以下, 聚合物大分子链不再运动。

H.2.8 吸水膨胀 hydraulic expansion

材料放入水中前和放入水中后的尺寸对比。

H.2.9 液体的扩散性 (多孔性和渗透性) liquid diffusivity (porosity and permeability)

材料从周围组织和液体环境中吸收或吸收生物成分能力的测量。

注：这种生物性能可能是导致瓣膜钙化和在特定应力作用下一些动物组织早期损坏的原因。

H. 2. 10 材料硬度 material hardness

材料抵抗划伤和塑性变形能力的测量（通常和磨损有关）。

H. 2. 11 熔融指数 melt index

在特定的温度、时间和压力下，热塑性聚合物树脂通过一定尺寸孔径的质量克数。

H. 2. 12 熔点 melting point

材料由固体转变为液体的温度。

H. 2. 13 显微结构 microstructure

组成材料颗粒的大小和形状、缺陷、孔隙等的测量。

注：对于组织衍生材料，宜包括例如细胞或细胞外基质材料（例如：胶原蛋白、弹性蛋白）形态。

H. 3 表面物理性质

H. 3. 1 总则

因为材料及其组件组成最终产品，所以宜对所用材料或组件进行所有检测。包括组装后所有的随后处理，例如：灭菌。

H. 3. 2 临界表面张力 critical surface tension

液体在基材上扩散以完全润湿的表面张力。

注：植入物的表面粗糙度和化学成分对植入物与生物宿主的相互作用起关键作用。临界表面张力是描述固定的表面特征的重要参数。材料的表面拓扑分布、化学组成和洁净度影响临界表面张力。临界表面张力和材料的表面自由能有关。

H. 3. 3 表面电荷和表面电荷密度 surface charge and surface charge density

附着在材料表面的电荷的电性（正或负）和数量。

注：材料的表面电荷对材料的生物相容性有重要影响。

H. 3. 4 表面化学成分 surface chemical composition

表面几个原子层的材料化学组成。

注：材料表面化学成分的变化可能影响材料与其涂覆的基材的相互作用。打磨、抛光、清洗、灭菌和处理等过程均可能改变材料表面的化学成分。

H. 3. 5 表面电阻 surface resistance

R

材料的阻抗系数和膜厚度的比值。

注1：
$$R_{sheet} = \frac{\rho}{\delta}$$

式中：

Ω ——材料阻抗系数，单位为欧厘米（ $\Omega \text{ cm}$ ）；

δ ——样品厚度，单位为厘米（ cm ）。

注2：测量表面电阻的典型方法是“四点探针”测量法。这种方法应在膜的表面进行多次测量，然后求出平均电阻值。

H. 3. 6 表面粗糙度 surface roughness

组件表面的显微形态。

H. 4 机械和化学工程性能

H. 4. 1 总则

下文星号（*）标注的是最常用的机械特性。

H. 4. 2 摩擦系数 coefficient of friction

两个紧密接触的面相互运动时消耗的能量。

H. 4. 3 压缩强度* compressive strength

使材料在单轴压应力状态下变形需要的应力。

注：此类方法测定样品的压缩强度时，测试结果通常出现很大的偏差。为了保证测得数据反映材料的真实压缩强度，测试数据宜用适当的统计方法记录。

H. 4. 4 腐蚀疲劳 corrosion fatigue

周期应力和化学侵蚀同时作用在金属部件上。

H. 4. 5 裂纹扩展速度 crack growth velocity

在一定的速度和负载条件下，材料产生裂纹后，保持扩展的速度。

注：材料的残余应力会影响裂纹扩展速度。

H. 4. 6 蠕变 creep

在规定的机械载荷作用下，材料的尺寸发生的和时间相关的变化。

H. 4. 7 缝隙腐蚀 crevice corrosion

间隙（缝隙）中出现的腐蚀，能限制环境中工作流体的进入。

H. 4. 8 临界应力强度因数 critical stress intensity factor

k_c

在单一的准静态载荷条件下，超过临界应力强度因数，裂纹将扩张。

注： k_c 是载荷模式、化学环境、微结构、试验温度、应变速率和应力状态的函数。

H. 4. 9 复数动态模量 dynamic moduli

描述粘弹性材料力学性能的复数模量（贮存模量和损耗模量）。

H. 4. 10 疲劳* fatigue

在重复应力或应变状态下造成的材料断裂。

H. 4. 11 疲劳寿命* fatigue life

材料在特定载荷条件下循环负载而不断裂的周期数或总时间。

注：通常，材料的疲劳破坏由两个独立的时间段组成。第一是裂纹产生阶段，当材料承受循环负载的作用下，材料会在某个位置发生应力集中，使材料在此位置产生缺陷，当此缺陷达到一临界尺寸时，可以认为材料开始被破坏。一旦此种破坏导致裂纹产生，就进入材料疲劳破坏的第二阶段，材料的疲劳阶段开始。裂纹在重复负载的作用下继续增长直到负载超过抗裂韧度，材料完全破坏。

H. 4. 12 弯曲强度* flexural strength

造成弯曲断裂需要的应力水平。

注：此类方法测定样本的弯曲强度时，试验结果通常出现很大的偏差。为了保证测得数据反映材料的真实弯曲强度，测试数据宜用适当的统计方法记录。

H. 4. 13 断裂韧度 fracture toughness

材料抵抗裂纹扩展的量度。

注：它是材料产生不稳定裂纹扩展所需的应力强度。

H. 4. 14 摩擦磨损 fretting

两个表面在紧密接触并发生轻微的周期性相对运动产生的表面损坏。

H. 4. 15 摩擦腐蚀 fretting corrosion

一种腐蚀形态，即两个表面相互摩擦产生小颗粒，小颗粒经氧化形成磨粉，从而加剧破坏过程，最终形成裂纹。

注：相邻面之间在压力下紧密接触并承受轻微的相对运动而出现表面损坏。

H. 4. 16 电偶腐蚀 galvanic corrosion

一种电化学过程，即当两种金属浸泡在同一电解质中并相互电接触时，一种金属相对于另一种金属优先侵蚀。

H. 4. 17 均匀腐蚀 general corrosion

由于特定环境下化学反应引起的金属表面均匀降解。

H. 4. 18 晶间腐蚀 intergranular corrosion

一种腐蚀形态，即金属的颗粒边界比基体更容易产生腐蚀。

H. 4. 19 剥离强度 peel strength

不同材料层间的粘合力，通常是指薄层复合材料。

注：一种腐蚀形态，即金属的颗粒边界比基体更容易产生腐蚀。

H. 4. 20 点状腐蚀 pitting corrosion

极端局部腐蚀的形态，能导致金属中小孔的生成和传播。

H. 4. 21 泊松比* Poisson's ratio

材料横向收缩应变和纵向拉伸应变的比率。

注：当对一片材料在单轴载荷状态下进行拉伸或纵向压缩，材料的横截面形状会发生变化。与杨氏模量一样，可用泊松比模拟成品器械的力学性能。

H. 4. 22 残余应力 residual stress

在未施加载荷的情况下，产品组装后残余在材料中的应力。

注：残余应力可能是由于器械组装过程或自体组织生长和重塑所致。

H. 4. 23 破坏应变能 strain energy to failure

使材料变形直到达到破坏点时所需的能量。

注：应变能是由于弹性变形而贮存在体内的势能，等于产生变形所必须做的功。应变能是反映材料韧性的一个指标，通常缺乏耐久性机理。

H. 4. 24 应力腐蚀开裂 stress corrosion cracking

来自腐蚀环境和静态拉伸应力的联合效应的金属损坏。

H. 4. 25 应力强度因数 stress intensity factor

k

描述在线性弹性载荷条件下急剧破裂之前的应力区域的强度。

H. 4. 26 应力松弛 stress relaxation

在特定的伸长或形变的条件下，应力逐渐减小。

H. 4. 27 撕裂强度* tear strength

引起纤维片撕裂或持续撕裂所需的力。

H. 4. 28 拉伸断裂应变（伸长）* tensile strain to failure (elongation)

材料在拉伸断裂前能承受的应变或伸长。

H. 4. 29 拉伸强度* tensile strength

使材料在单轴拉伸应力状态下变形需要的应力。

注1：术语“拉伸强度”或“极限拉伸强度”通常用于定义材料在同轴拉伸应力状态下的负载能力为工程应力。这种情况也用于定义塑性失稳（变细）发生后均匀应变的极限。

注2：此类方法测定样本的拉伸强度时，试验结果通常出现很大的偏差。为了确保数据可代表材料真实强度，使用了适当的统计方法来报告结果。

H. 4. 30 极限拉伸强度* ultimate tensile strength

UTS

单轴向拉伸时样品的最大承载力。

H. 4. 31 孔隙度 void concentration

膜单位面积的孔隙数量（膜未覆盖基体的区域）。

注：孔隙密度特指孔隙的尺寸和孔隙尺寸的范围（例如：孔隙密度可以表示为一微米或以下的孔隙数量为每平方米100个）。

H. 4. 32 耐磨性 wear resistance

两种材料表面相互摩擦时的磨损率。

H. 4. 33 杨氏模量* Young's modulus

应力应变曲线最初线形部分的斜坡；材料机械刚度的测量。

注：当拉伸和压缩应力施加到材料片时，材料片趋向于伸长和纵向短缩。可将施加的力和材料伸长率（应变）的比值定义为杨氏模量。在理论上模仿成品器械装置受动态和静态应力的作用时需要杨氏模量这个参数。

H. 5 镍钛合金的特性

H. 5. 1 总则

下文星号（*）标注的是最常用的镍钛合金特性。

H. 5. 2 奥氏体完成温度 austenite finish temperature

A_f^*

在单级转化时加热完成马氏体到成奥氏体转化的温度，或在二级转化时加热完成R相到奥氏体转化的温度。

注：ASTM描述了测定 A_f 的不同方法（例如：DSC或弯曲和自由恢复）。

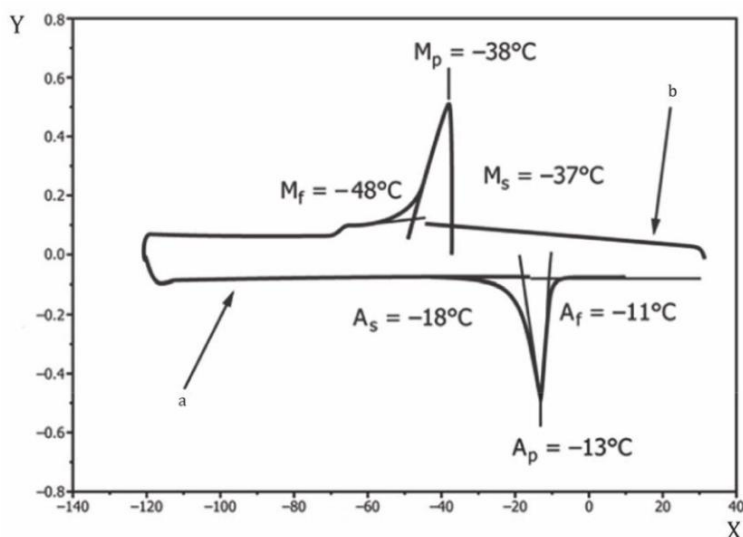
H. 5. 2. 1 弯曲和自由恢复 bend and free recovery

根据在加热预先变形的试验样本时的温度测量应变恢复率以测定镍钛合金 A_f 温度的一种试验方法。

H. 5. 2. 2 差示扫描量热法 differential scanning calorimetry

DSC

通过把加热过程中试验样品的热含量（逐渐加热）和现有标准作对比以测定镍钛合金的 A_f 温度的一种试验方法。



说明:

A_s ——奥氏体初始温度;

A_p ——奥氏体峰值温度;

A_f ——奥氏体完成温度;

M_s ——马氏体初始温度;

M_p ——马氏体峰值温度;

M_f ——马氏体完成温度;

a ——加热;

b ——冷却。

图 H. 1 镍钛合金单级转换的 DSC 曲线图示例

H. 5. 3 机械特性

H. 5. 3. 1 奥氏体模量* austenite modulus

超弹镍钛合金样品的初始载荷应力应变曲线的最陡部分。

注：与大多数金属不同，大部分金属不同，镍钛合金的模量表现出显著的温度敏感性并会受到物理诱发转变到R相过程的影响。

H. 5. 3. 2 低平台强度 lower plateau strength

LPS*

装载6%应变后，样品卸载过程中应变为2.5%时的应力。

注：参见ASTM F2516。

H. 5. 3. 3 马氏体模量* martensite modulus

超弹镍钛合金样品的卸载应力应变曲线的最陡部分。

H. 5. 3. 4 残余伸长率 residual elongation

EI_r [%]

卸载时在7.0 MPa应力下的应变与负载时7.0 MPa应力下的应变的差异。

注：参见ASTM F2516。

H. 5. 3. 5 均匀伸长率 uniform elongation

EI_u [%]

在试验片变细和 / 或断裂前，试验片承受的最大力的长率伸。

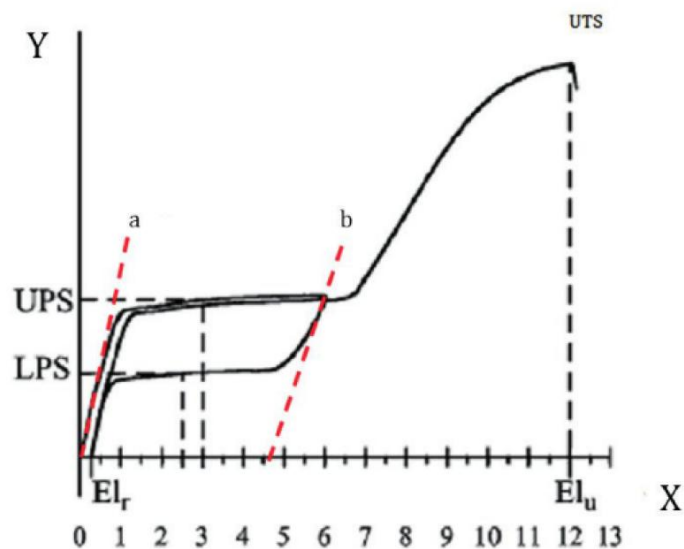
注：参见ASTM F2516。

H. 5. 3. 6 高平台强度 upper plateau strength

UPS*

样品负载过程中应变为3%时的应力。

注：参见ASTM F2516。



说明：

EI_r ——残余伸长率；

EI_u ——均匀伸长率；

LPS——低平台强度；

UPS——高平台强度；

UTS——极限拉伸强度；

a ——奥氏体模量；

b ——马氏体模量。

图 H. 2 典型的超弹 (SE) 镍钛合金的应力应变曲线表示的各种可报告参数

H. 5. 4 与镍钛合金有关的术语

H. 5. 4. 1 奥氏体 austenite

镍钛合金合金系中近似等原子成分的一种高温固相。

注：经加工获得特性后，奥氏体相能承受相位变换转化为马氏体或菱面体（*R*）相。

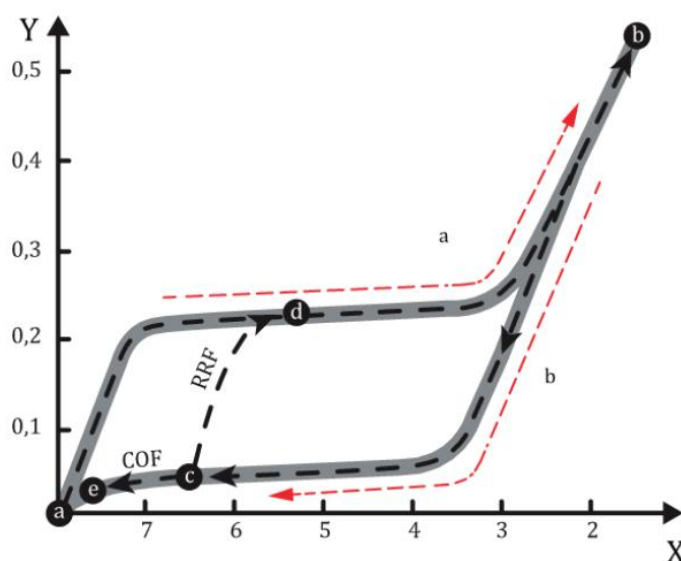
H. 5. 4. 2 慢性外向力 chronic outward force

COF

当支撑结构在径向压缩后扩展到放松直径时表现的力。

注1：对于植入器械，COF 是支撑结构在植入器械释放过程中对其施加的力。

注2：参见图 H.3。



说明

COF——慢性外向力；

RRF——径向阻力；

a ——装载：压握进入导管；

b ——卸载：从导管释放。

图 H. 3 超弹性（SE）镍钛合金支撑结构的力-直径曲线

H. 5. 4. 3 马氏体 martensite

镍钛合金系中近似等原子成分的一种低温固相，由奥氏体或菱面体相[即B19(斜方晶系)或B19' 单斜晶体结构]转化而来。

H. 5. 4. 4 镍钛合金 nitinol

镍钛合金（根据ASTM包括典型成分范围）的通用名主要用于表达超弹性或形状记忆特性。

H. 5. 4. 5 相变温度 phase transformation temperature

与镍钛合金相关的温度。

H. 5. 4. 5. 1 马氏体初始温度 martensite start temperature

M_s

奥氏体转化为马氏体或R相转化为马氏体开始时的温度。

H. 5. 4. 5. 2 马氏体完成温度 martensite finish temperature

 M_f

奥氏体转化为马氏体或R相转化为马氏体结束时的温度。

H. 5. 4. 5. 3 奥氏体初始温度 austenite start temperature

 A_s

马氏体逆转为奥氏体或R相逆转为奥氏体开始时的温度。

H. 5. 4. 5. 4 菱面体 (R相) 相初始温度 rhombohedral (R-phase) start temperature

 R_s

奥氏体转化为R相开始时的温度。

H. 5. 4. 5. 5 菱面体 (R相) 完成温度 rhombohedral (R-phase) finish temperature

 R_f

奥氏体转化为R相结束时的温度。

H. 5. 4. 6 径向阻力 radial resistive force

RRF

当受到径向压缩力时超弹性镍钛合金支撑结构表现的抗力。

注：参见图H.3。

H. 5. 4. 7 菱面体 (R) 相 rhombohedral (R) phase

镍钛合金的亚稳相。

H. 5. 4. 8 形状记忆合金 shape memory alloy

一种金属，在经过马氏体相的塑性形变后，当加热经过它的变形温度范围时会经历热膨胀阶段的转化而引起形变的恢复。

H. 5. 4. 9 超弹性 superelasticity

镍钛合金形状记忆合金在高于奥氏体完成温度 (A_f) 时的非线性可恢复变形性能。

注：非线性变形来自诱发马氏体装载时形变的应力以及晶体结构转化到卸载的马氏体的自发逆转。

附录 I

(资料性附录)

适用于心脏瓣膜修复器械的材料和组件试验的标准示例

1.1 金属

1.1.1 金属植入物材料的规范

- ISO 5832-1 外科植入物 金属材料 第1部分：锻制不锈钢
- ISO 5832-2 外科植入物 金属材料 第2部分：非合金钛
- ISO 5832-3 外科植入物 金属材料 第3部分：6-铝 4-钒合金变形钛
- ISO 5832-4 外科植入物 金属材料 第4部分：钴铬钼铸造合金
- ISO 5832-5 外科植入物 金属材料 第5部分：锻造钴铬钨镍合金
- ISO 5832-6 外科植入物 金属材料 第6部分：锻造钴镍铬钼合金
- ISO 5832-7 外科植入物 金属材料 第7部分：可锻和冷成型的钴铬镍钼铁合金
- ISO 5832-8 外科植入物 金属材料 第8部分：锻造钴镍铬钼钨铁合金
- ASTM F2005 镍钛形状记忆合金的标准术语
- ASTM F2063 医疗器械和外科植入物用锻造镍钛形状记忆合金的标准规范
- ASTM F2082 通过弯曲和自由恢复试验测定镍钛形状记忆合金转变温度的标准试验方法
- ASTM F2004 通过热分析测定镍钛形状记忆合金转变温度的标准试验方法
- ASTM F2516 镍钛超弹性材料拉伸试验的标准试验方法
- ASTM F2633 医疗器械和外科植入物用锻造无缝镍钛形状记忆合金管的标准规范

1.1.2 用拉伸试验机拉伸至损坏的拉伸试验

- ASTM E8 金属材料拉伸试验的标准试验方法
- ASTM E111 杨氏弹性模量、正切模量和弦切模量的标准试验方法

1.1.3 泊松比

- ASTM E132 室温下泊松比的标准试验方法

1.1.4 耐久性裂纹初始强度和耐久极限；S-N曲线

- ASTM E466 金属材料受力控制的恒定振幅轴向疲劳试验的操作标准实施规程
- ASTM E468 金属材料恒定振幅疲劳试验结果展示的标准操作规程
- ASTM E739 线性或线性应力—寿命（S-N）和应变—寿命（E-N）疲劳数据的统计分析标准操作规程

1.1.5 疲劳裂纹扩展速率；裂纹扩展速度

- ASTM E647 测量疲劳裂纹扩展速率的标准试验方法

1.1.6 硬度

ISO 6508-1 金属材料 洛氏硬度试验 第 1 部分：试验方法（标度 A、B、C、D、E、F、G、H、K、N、T）

ISO 6507-1 金属材料 维氏硬度试验 第 1 部分：试验方法

1.1.7 显微结构

ASTM E3 金相标本制备标准指南

ASTM E112 测定平均粒径的标准试验方法

1.1.8 热膨胀

ASTM E228 使用玻璃态二氧化硅膨胀计测定固体材料线性热膨胀

1.1.9 断裂韧度

ASTM E399 金属材料的线弹性平面—应变断裂韧度的标准试验方法

ASTM 1820 测量断裂韧度的标准试验方法

1.1.10 疲劳寿命

ASTM E466 金属材料受力控制的恒定振幅轴向疲劳试验的操作用标准实施规程

ASTM E468 金属材料恒定振幅疲劳试验结果展示的标准操作规程

ASTM E739 线性或线性应力—寿命（S-N）和应变—寿命（E-N）疲劳数据的统计分析标准操作规程

1.1.11 腐蚀

ASTM F2129 小型植入器械腐蚀敏感性的循环动电位极化标准试验方法

ASTM G46 点状腐蚀的检查和评价标准指南

ASTM F746 金属外科植入材料的凹痕或裂隙腐蚀的标准试验方法

ASTM G61 铁、镍或钴基合金的局部腐蚀敏感性的循环动电势极化测定的标准试验方法

ASTM G192-08 使用动电位-恒电流-恒电位技术测定耐腐蚀合金潜在缝隙腐蚀的标准试验方法

ASTM G82 预测电流腐蚀特性用电流系列的制定和使用的标准指南

ASTM G71 电解液中电流腐蚀试验的实施和评定的标准指南

ASTM G106-89 电化学阻抗测量用算法和设备的验证标准实施规程

ASTM G161-00, 腐蚀相关失效分析的标准指南

ASTM G199-09, 电化学噪声测量的标准指南

ASTM G108 检测 AISI 304 和 304L 型不锈钢增感作用的电化学再活化性（*epr*）的标准试验方法

ASTM G44 在 3.5%氯化钠中性溶液中用交替浸渍法的金属和合金暴露的标准实施规程

ASTM A262 探测检测奥氏体不锈钢晶间腐蚀敏感性的标准实施规程

ASTM F1801-97 金属植入物材料腐蚀疲劳试验的标准实施规程

ISO 16429 外科植入物 评价金属可植入材料和医疗器械长期腐蚀行为的开路电位测量方法

ISO 10993-15 金属和合金降解产物的鉴定和定量

ASTM F3044-14 评估医疗植入物用电偶腐蚀电位的标准试验方法

1.2 聚合物

1.2.1 粘度测量法

ISO 1628-1 使用毛细管粘度计测定稀溶液中聚合物的粘度 - 第1部分：通则

ISO 61 塑料 不能用专用漏斗注入的模塑材料表观密度的测定

ISO 3219 塑料 液态或乳液态或分散体系聚合物 / 树脂 - 用旋转黏度计在规定剪切速率下黏度的测定

1.2.2 熔融指数

ASTM D1238 用挤压塑料计测定热塑性塑料熔体流动速率的标准试验方法

1.2.3 静载荷下断裂强度的测定

ISO 13934-1 纺织品 织物拉伸特性 第1部分：最大力的测定和使用条带法测定最大力时的伸长率

1.2.4 用拉伸试验机拉伸至损坏的拉伸试验（如适用）

ASTM D638 塑料的拉伸性能的标准试验方法

ISO 527 系列 塑料 拉伸性能的测定

1.2.5 泊松比

ASTM E132 室温下泊松比的标准试验方法

1.2.6 动态机械性能的测定

ISO 6721-1 塑料 动态机械性能测定 第1部分：通则

ISO 6721-2 塑料 动态机械性能测定 第2部分：扭转—摇摆方法

1.2.7 抗表面磨损

ISO 4586-2 装饰用高压叠层板材 热固性树脂制薄板 第2部分：性能测定

1.2.8 抗划痕

ISO 1518 油漆和清漆 刮划试验

BS 3962-6 耐机械损伤评定

1.2.9 弯曲性能；动态弯曲载荷下的破裂强度的测定

ISO 178 塑料 弯曲性能测定

1.2.10 疲劳裂纹初始强度和疲劳极限；S-N曲线

ASTM E466 金属材料受力控制的恒定振幅轴向疲劳试验的操作标准实施规程

ASTM E468 金属材料恒定振幅疲劳试验结果展示的标准操作规程

1.2.11 疲劳裂纹扩展速率

ASTM E647 测量疲劳裂纹扩展速率的标准试验方法

1.2.12 压缩性能的测定

ISO 604 塑料 压缩性能的测定

1.2.13 外科植入物用高密度硅橡胶的规范

BS 7253-3 外科植入物用非金属材料 热硫化硅橡胶制成的外科植入物的规范

1.2.14 密度

ASTM D792 用位移法测定塑料密度和比重（相对密度）的标准试验方法

1.2.15 液体扩散性（多孔性和渗透性；吸水性）

ASTM D570 塑料吸水性的标准试验方法

1.2.16 硬度

ASTM D785 塑料和电绝缘材料洛氏硬度的标准试验方法

1.2.17 耐磨性

ASTM D1044 透明塑料耐表面耐磨性的标准试验方法

ASTM D4060 用泰伯尔磨蚀机测定有机涂层耐磨性的标准试验方法

1.2.18 蠕变

ASTM D2990 塑料的张力、压力和柔性蠕变以及蠕变断裂试验方法

1.2.19 断裂韧度

ASTM E399 金属材料的平面应变断裂韧度的标准试验方法

ASTM 1820 测量断裂韧性的标准试验方法

1.2.20 吸水性

ASTM F1087 垫片材料受潮的线性尺寸稳定性的试验方法

1.3 陶瓷和碳

1.3.1 物理和化学特性

ISO 6474 外科植入物 高纯氧化铝陶瓷材料

1.3.2 疲劳速率

ASTM E647 测量疲劳裂纹扩展率的标准试验方法

1.3.3 硬度

ASTM E92 金属材料维氏硬度的标准试验方法

1.3.4 热膨胀

ASTM E228 使用玻璃态二氧化硅膨胀计测定固体材料线性热膨胀

1.3.5 断裂韧度

ASTM E399 金属材料的平面应变断裂韧度的标准试验方法

1.4 塑料材料

1.4.1 拉伸性能适用性

ISO 527 (所有部分) 塑料 拉伸性能的测定

1.5 纺织品

1.5.1 抗撕裂性的测定

ISO 13937-2 纺织品 织物撕裂特性 第2部分：裤形试样（单一撕破法）撕破强度的测定

1.5.2 吸水性的测定

DIN 53923 纺织品试验 平面织物吸水性的测定

1.5.3 静载荷下断裂强度的测定

ISO 13934-1 纺织品 织物拉伸特性 第1部分：最大力的测定和使用条带法测定最大力时的伸长率

1.5.4 MRI兼容性

ASTM F2052 测量磁共振环境中医疗设备磁感应位移力的标准试验方法

ASTM F2119 评定无源植入物磁共振图像伪影的试验方法

ASTM F2182 测量磁共振成象中无源植入物附近射频致热的标准试验方法

ASTM F2213 磁共振环境中医疗器械中磁感应扭矩测量的标准试验方法

ASTM F2503 磁共振环境安全用医用器械及其他物品的标准实施规程

附 录 J

(资料性附录)

关于植入后器械材料性能改变的考虑

在植入后，心脏瓣膜修复器械的材料的热、生化和机械性能可能会发生改变；因此，需要充分评估构成植入物结构材料的植入后特性（此类变化可能对器械的临床性能造成负面影响）。

宜使用植入后的材料性能来评估时间、温度和 / 或生物化学效应引起的心脏瓣膜修复器械的任何变化，这是通过风险分析确定的（例如：使用植入后材料性能的应力分析）。宜区分此类材料性能的变化应与周期性装载引起的疲劳特性变化，详细说明可参见附录 M 和附录 N；然而，此类材料性能也可用于估算疲劳试验时的材料变化（如适用）（例如：生物可吸收的聚合物）。

关于植入前后说明的相关机械特性，可参见附录 H。

附录 K (资料性附录) 腐蚀评估

K.1 原理

可植入器械组件的腐蚀会引起或导致器械失效。此外，腐蚀产物（例如：金属离子释放）能引起生物和组织的反应。体外试验的目的是在检测和评估腐蚀敏感性。

随着时间的推移，许多类型的腐蚀机理常常同时作用在器械上。一些腐蚀机理主要和材料属性、表面处理 and 组件制造相关（例如：均匀腐蚀、点状腐蚀和晶间腐蚀），其他更多的是和器械的设计相关（例如：缝隙腐蚀和电偶腐蚀）或工作环境（例如：摩擦腐蚀、腐蚀疲劳和应力腐蚀开裂）。腐蚀试验的计划、选择、设计和执行宜确保所有相关的腐蚀机理及其之间的相互作用得到识别并评估，以获得所需信息评价器械在使用寿命期间的性能。在评估腐蚀试验结果时，未经检测的部件可用于区分腐蚀损坏和表面光洁度的正常变化。

腐蚀评估可包括各种电化学的、微观的和重量分析的方法。通常需要结合定性观察、定量测量和统计分析以提供一个全面的腐蚀评估。ASTM、NACE 和 ISO 制定的标准腐蚀测试详细说明了测试方法中规定的技术要求，但可能需要修改以符合试验器械的适用条件。如果所依据的标准没有规定接收准则，制造商宜说明最终采用的接收准则的合理性。

注：参见参考文献[1][35]。

K.2 引言

下文所述腐蚀机制通常适用于典型的可植入器械的材料和条件，但其他机理也是可能的。制造商宜为选择的测试方法提供原理，并证明所有适用的腐蚀机理和条件均已通过了测试和理论性评估进行了详细说明。常用标准方法清单可参见附录 I。

K.3 点状腐蚀

点状腐蚀是一种局部腐蚀形式。当材料的离散区域失去钝态并遭受腐蚀而大部分表面不受影响时，就会发生点状腐蚀。局部腐蚀所产生的小孔（凹点）能迅速穿透材料并导致材料失效。材料的点状腐蚀尤其取决于在有足够的氧化电位环境中存在的腐蚀性离子（例如：氯离子）种类。

器械的点状腐蚀敏感性评估与贮存方法和模拟的体内条件相关。可参考同类器械以往的经验。然而，针对分析中的器械，其材料、设计和制造过程可能会降低或消除通用文献的适用性。例如，镍钛合金的抗点状腐蚀性能对过程变量（如热处理和电抛光）很敏感；因此，宜描述成品镍钛支撑结构的点状腐蚀敏感性。

点状腐蚀可以通过电化学方法进行评估，如YY/T 0695-2008和ASTM F746所描述的动电位和恒电势的测量。在低电位，缝隙腐蚀相对点状腐蚀更容易发生，因此试验样本的裂缝干扰会导致低估样本抗点状腐蚀的性能。建议在试验后对样本进行显微检查（例如：ASTM G161中的描述），以评价凹点和 / 或缝隙腐蚀的存在，因为没有在样本 / 安装接触面引入缝隙是很难安装试验样本的。

注：参见参考文献[1][21]。

K.4 缝隙腐蚀

缝隙腐蚀是局部腐蚀的一种形式，发生在材料的一部分与小体积停滞液体接触的范围。简而言之，在缝隙中停滞液体中发生的有限物质转移形成一个相比其余液体的盐和酸浓度都增加的除氧还原区域。这种差异将缝隙中的电化电势降低到一个更大的负值，从而导致钝化至失效并开始活性溶解（腐蚀）。

组件的设计或产生临界缝隙的沉积形成会导致缝隙腐蚀。该腐蚀机理的发生主要决定于含钝性氧化物保护层的材料，但这不是唯一的。

可以参考文献引用或同类器械的以往经验。然而，由于临界缝隙的存在和器械设计密切相关，而材料的钝化受特定制造过程的影响，通用文献可能不适用。要充分利用同类器械的以往经验，必须证明器械表面化学性质和裂缝是等同的。缝隙腐蚀可以通过浸泡试验方法和在开路或外加电势 / 电流条件下的电化学方法进行试验评估，如 [YY/T 0695-2008](#)、ASTM F746 和 ISO 16429 中所述。

K.5 电偶腐蚀

电偶（或双金属）腐蚀是腐蚀的一种形式，即两种不同金属在电接触时其中一种金属优先腐蚀。较低电位（较小惰性）金属的腐蚀增强将会和较高电位（较大惰性）金属在部分或完全阴极保护下发生作用。

如果器械含有一个以上不同类型的金属，如带显影点的支撑结构，制造商宜证明该设计具有耐电偶腐蚀性。宜至少通过理论方法（如埃文斯图和 ASTM G82）详细说明电偶腐蚀的风险。可以采用 ASTM F3044 中描述的方法或经修改的与之等效的方法进行试验，具体的实验装置参照 ASTM F2129 中的描述。如果在临床使用过程中预计会发生器械之间的交叠，宜详细说明不同材料接触可能产生的电偶腐蚀。可以采用 ASTM G71 中描述的方法或经修改的与之等效的方法进行试验，具体的实验装置参照 [YY/T 0695-2008](#) 中的描述。

K.6 腐蚀疲劳

腐蚀疲劳可以定义为一种材料的失效机理，该机理取决于重复循环应力与化学反应环境的共同作用。举一个例子，在光滑的表面上局部腐蚀变形的相互作用表现为在临界值时的裂纹起始点低于来自线性弹性断裂力学的估计值。由于腐蚀疲劳所造成的总损伤通常大于机械和化学组件分别作用时所产生的损伤。

注：参见参考文献[1][25]。

裂纹扩展往往通过质量运输中一种缓慢步骤和裂纹表面的反应顺序来限制速率，因此，缓慢的加载速率增加腐蚀疲劳的损伤。因此，在低频下进行试验可能需要充分说明作用在器械上的腐蚀疲劳机理。ASTM F1801 概述了医疗植入物应用方面的标准材料样本的腐蚀疲劳试验。腐蚀疲劳试验直接遵循机械试验程序，可以评估作为器械疲劳评估的一部分，或者是为支撑结构组件单独设计的经制造商证明其合理性的腐蚀疲劳测试。

注：参见参考文献[1][19]。

K.7 微振磨损（磨损）和摩擦腐蚀

微振磨损定义为在具有相对振动的接触表面之间发生的磨损过程。摩擦腐蚀是由摩擦反应引起的，当两个接近的表面受到轻微相对振动并伴随（或无）腐蚀产物碎片的磨损效果时，接触面就会发生摩擦腐蚀。

微振磨损（磨损）和摩擦腐蚀宜在设计过程中详细说明，即允许组件（例如：编织丝）之间存在微移动，这种移动可能会破坏相关的涂层或钝化膜。

K.8 疲劳腐蚀后的评价

疲劳试验完成后，宜对样本进行详细的显微表面观察以检查任何腐蚀迹象。最近的数据表明，疲劳和 / 或器械耐久性试验后的腐蚀试验通常没有可用于评价生产组件腐蚀的价值。

注：参见参考文献[1][18]。

附 录 L

(资料性附录)

修复功能性能的体外评价指导原则

L.1 总则

在修复功能的体外评估中，宜使用各项定量参数（例如：压力降、有效瓣口面积、返流量和返流分数）来评价修复心脏瓣膜的流体动力学性能。此外，宜评估瓣膜在心脏载荷方面的性能以及潜在的血液淤滞和损伤。如果修复的流体动力学评估不可行或不合适，则宜使用证明预期修复作用的方法进行功能评估（例如：改变尺寸以达到治疗效果）。

本附录提供了用于评价心脏瓣膜修复器械功能性能的试验设备、试验设备确认、试验方案制定和试验方法的指南。可由制造商定义用于评估功能性能的其他试验方法（例如：经过适当确认的计算机模型）。本附录中提供的示例宜作为编制试验方案和报告此类替代试验结果的指南。器械和试验规程宜适用于瓣膜的预期适应症，例如：成人 / 儿科、左 / 右侧。关于建议的试验条件，可参见表 3 和表 4 以及附录 G。制造商宜利用模拟最差情况的试验条件（基于不同试验条件下的器械功能评估及其对自体瓣膜的影响）。关于试验条件和样本选择的更多信息，可参见 7.2.2。

L.2 稳态回流泄漏试验

L.2.1 试验设备精度

L.2.1.1 稳态流泄漏流速的最小测量精度宜在 $\pm 1\text{mL/s}$ 范围内。

L.2.1.2 所有其他测量设备的最小测量精度宜为满刻度读数的 $\pm 5\%$ 范围内。

L.2.2 试验仪器要求

L.2.2.1 稳态回流泄漏试验宜在能够产生适于符合表3和4预期器械应用的恒定反向压力的仪器中进行。关于儿科人群的建议试验条件指导原则，可参见附录 G。

L.2.2.2 宜由制造商确定用于代表生理学相关病症的自体心脏瓣膜模型。举例来讲，此类模型包括人工瓣膜、离体猪心脏瓣膜和离体全心脏模型。

L.2.2.3 应使用图L.1所示标准喷嘴表征反向压力、泄漏量流速和压力测量设备。回流标准喷嘴梯度的预期值曲线图可参见图L.2。在计算可接受的精度容差时，测量值宜与此类数据一致。

注：基于比重为 1.005g/ml ，粘度为 1.0 厘泊的生理盐水。

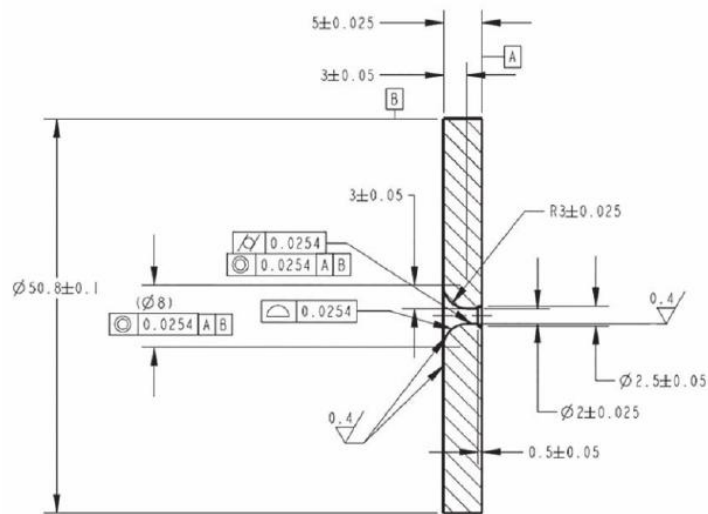


图 L.1 标准喷嘴；回流（尺寸单位为毫米）

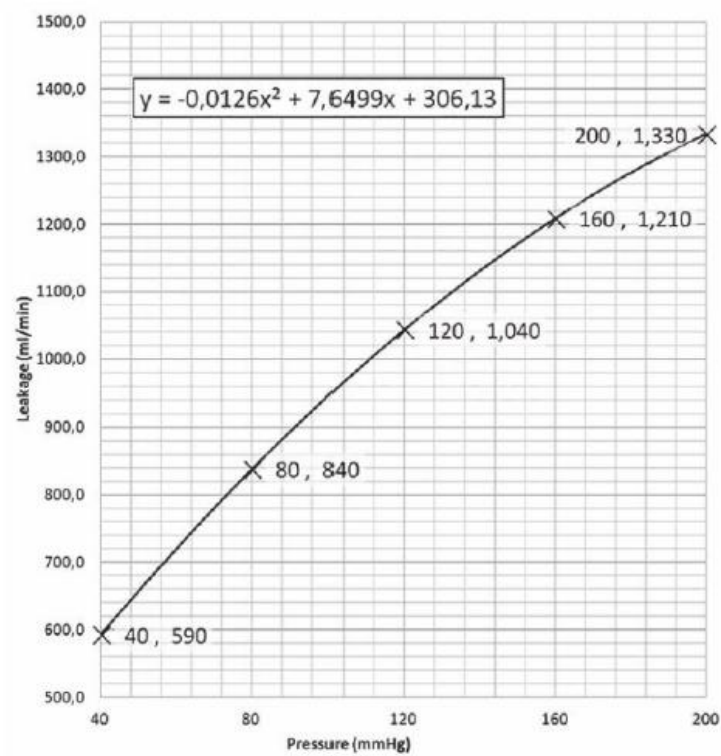


图 L.2 回流喷嘴梯度

L. 2. 2. 4 宜评估试验系统的可重复性并记录。

L. 2. 3 试验步骤

L. 2. 3. 1 在修复之前和之后测量瓣膜的静态泄漏，其中至少3个反向压力（即低血压、血压正常、中度高血压状况）适合于预期的器械应用。在每个瓣膜的每个反向压力水平下，至少进行5次测量。

L. 2. 4 试验报告

稳态回流试验报告宜包括：

- a) 试验用流体的描述，包括生物来源或化学成分、温度、在试验条件下的粘度和密度；
- b) 稳定回流试验装置的描述，包括测量设备的校准；
- c) 每种模拟条件下的性能试验变量的平均值、范围和标准差的详细信息以表格和图表的形式表示；例如：根据反向压力，静态泄漏量流速以 L/min 表示，可作为反向压力的函数。

L. 3 脉动流试验

L. 3. 1 试验设备精度

L. 3. 1. 1 压力测量系统宜具有至少30Hz频率上限（临界-3dB）且测量精度宜至少在 $\pm 0.26\text{kPa}$ （ $\pm 2\text{mHg}$ ）范围内。流量计的频率上限（临界-3dB）宜至少为30Hz。

L. 3. 1. 2 返流量的测量精度宜至少在 $\pm 2\text{mL}$ 范围内。

L. 3. 1. 3 所有其他测量设备最小测量精度宜为满刻度读数的 $\pm 5\%$ 范围内。

L. 3. 2 试验仪器要求

L. 3. 2. 1 脉动流试验宜在脉动发生器产生近似生理条件下的脉动压力和流量波形情况下进行，该生理条件高于符合表1和表2预期器械应用的必须生理范围。关于儿科人群的建议试验条件指导原则，可参见附录 H。

L. 3. 2. 2 试验系统宜允许测量随时间变化的压力和体积流速。

L. 3. 2. 3 宜评估试验系统的可重复性并记录。

L. 3. 2. 4 宜由制造商确定用于代表生理学相关病症的自体心脏瓣膜模型。举例来讲，此类模型包括人工瓣膜、离体猪心脏瓣膜和离体全心脏模型。

L. 3. 2. 5 试验系统宜允许通过直接或间接可视化来验证自体心脏瓣膜模型中的修复器械的正确定位和功能。

L. 3. 3 试验步骤

L. 3. 3. 1 宜在修复之前和之后对预期使用位置上的每个瓣膜进行试验。宜进行定性和定量的评估。

L. 3. 3. 2 根据表3和表4，宜在模拟条件下测量流体动力值（即循环速率、模拟心输出量、平均反向压力）。关于儿科人群的建议试验条件指导原则，可参见附录 G。心脏瓣膜试验的推荐条件如下所示，此类条件可适用于预期的器械应用和试验系统（参见ISO 5840系列标准）。

L. 3. 3. 3 宜在单个模拟正常心率（例如：70次/分钟）条件下，在2L/min至7L/min（例如：2L/min, 3.5L/min, 5L/min, 7L/min）之间的4个模拟心输出量处测量压差。

L. 3. 3. 4 宜在代表低血压、血压正常和严重高血压病的3种不同压力条件下；在3个模拟的低、正常和高心率；在正常模拟心输出量条件下，测量返流量（参见表3和表4）。

L. 3. 3. 5 宜从连续的或随机选择的循环周期获得以下每个变量至少10个测量值：

- a) 通过受试心脏瓣膜的平均压差；
- b) 通过受试心脏瓣膜的平均流速和 RMS 流速；
- c) 前向流量；
- d) 循环率；
- e) 整个循环周期的平均动脉压；
- f) 收缩持续时间，为循环周期时间的百分比；
- g) 返流量，包括关闭量、泄漏量和通过关闭瓣膜的相应平均压差。

L. 3. 3. 6 在受试心脏瓣膜修复器械附近评估流场（速度和剪切）。这种测量技术包括但不限于，激光多普勒测速(LDV)、数字粒子图像测速技术（DPIV）和计算流体力学(CFD)。宜验证CFD代码，以确保正确的方程组和物理都被建模成适用于正在计算的瓣膜设计。CFD结果宜与实验结果进行对比验证。

L. 3. 3. 7 在研究中L.3.3.5 的描述，或其他相关的体外的、计算的和 / 或体内的研究中定量评估瓣膜设计在每个预期使用位置上的溶血和血栓形成的可能性。宜考虑测量如剪切率幅值、持续时间和颗粒滞留时间。

L. 3. 4 试验报告

脉动流试验报告宜包括：

- a) 试验用流体的描述，包括生物来源或化学成分、温度、在试验条件下的粘度和密度；
- b) 如 L.3.2 描述的脉动发生器的描述，及其主要组件和相关仪器，包括给出相关腔室尺寸的系统示意图，腔室顺应性（如果使用顺应腔室），相对于心脏瓣膜修复器械瓣叶基座的压力测量位置定位的详细信息，压力测量仪表的频率响应，以及标称条件下适当的代表性压力和流量波形。
- c) 试验人工心脏瓣膜开闭动作的评估，包括适当的文件，如适用，在规定条件下的邻近流场；
- d) 永久记录至少 10 次连续或随机选择循环人工心脏瓣膜远端和近端压力（随时间变化），以及通过人工心脏瓣膜的流量。每个模拟条件下的每个受试心脏瓣膜的性能试验变量的平均值、标准差，最小值和最大值的详细信息宜用表格和图表的形式表示：
 - 模拟心输出量；
 - 循环率；
 - 收缩持续时间，表示为循环周期时间的百分比；
 - 前向流量；
 - 平均流速和均方根（RMS）流速；
 - 平均压差；
 - 有效瓣口面积（提供使用的公式）；
 - 返流量、关闭量、泄漏量，以毫升表示和作为心输出量的百分数；以及通过关闭瓣膜的相应平均压差；
 - 整个循环周期的平均动脉压；
- e) 通过直接或间接可视化，在自体心脏瓣膜模型中适当定位和修复器械功能的适当记录；
- f) 紧邻区域的流速场和剪应力场的适当记录和定量分析；
- g) 溶血和血栓形成可能性的适当定性和定量分析文件。

附录 M (资料性附录) 耐久性测试

M.1 总则

心脏瓣膜修复器械宜在适当的载荷条件下进行试验,同时在适当的流体环境中模拟器械功能并规定需要的循环次数,以证明器械在体外的耐久性。本附录仅涉及器械耐久性,而非修复耐久性,因为可能无法在体外进行修复耐久性试验。对于某些器械,相同的试验可达到疲劳和耐久性试验的要求;制造商宜说明使用这一方法的合理性。

本附录为评估心脏瓣膜修复器械耐久性的试验方案和试验方法的制定提供了指南。可由制造商定义用于评估耐久性的其他试验方法。器械和试验规程宜适用于瓣膜的预期适应症,例如:成人/儿科、左/右侧。关于试验条件和样本选择的更多信息,可参见 7.2.2。

M.2 测量器械精度

宜评价并记录试验系统的测量精度和可重复性。测量设备的数据采样率和自然/谐振频率宜适用于试验条件。

M.3 试验参数

宜在对应于表 3 或表 4 规定的血压正常压力载荷水平下进行试验。制造商宜根据器械设计和结构材料来说明循环率的合理性(因其可能会影响耐久性试验的结果)。

宜考虑到可影响预期的体内器械寿命或器械性质的特定因素(例如:桥接治疗、组织长入)。耐久性试验宜至少进行 4 亿次循环,除非证明某特定器械有较低预期体内寿命。特定器械可能会在植入后经历环境或负载条件的变化(例如:组织长入),制造商宜在确定适当耐久性试验持续时间时考虑到这一点。

如需将设计相同的心脏瓣膜修复器械用于多个瓣膜位置,则试验宜包括针对瓣膜位置最差情况定义的负载条件。关于儿科人群的建议试验条件指导原则,可参见附录 G。

M.4 结果评价

在完成耐久性试验后,瓣膜修复器械会出现一些磨损。但是,失效应表征为器械的过度结构破坏和/或功能损害。宜为“失效”建立一个清晰的定义,并且与风险分析中识别出的具体失效模式一致。举例来讲,结构退化包括:修复的瓣膜解剖结构和/或心脏瓣膜修复器械的穿孔、撕裂、严重分层、切断、磨损、瓣叶接合不完全。举例来讲,功能障碍包括:修复的心脏瓣膜的过度返流和/或过度跨瓣前向压差。

M.5 实时磨损试验

除了加速磨损试验之外,还可以考虑在生理条件下进行磨损试验(例如:心跳率 <200 bpm)。试验结果可用于评价加速耐久性试验结果的有效性。

M.6 动态失效模式

宜识别出与心脏瓣膜修复恶化相关的潜在失效模式,可能的评估方法是将经过最低要求的耐久性试验后完好保存下来的瓣膜样本继续进行试验,直至发生动态失效。根据器械设计、材料和结构,可采用其他评价方法。宜说明方法的合理性。

M.7 报告要求

耐久性评估报告宜包括:

- a) 修复器械列表,包括用于进行试验的任何参考器械/手术;
- b) 植入修复器械的描述和尺寸;
- c) 所使用的参考器械的合理性说明(如适用);
- d) 模拟修复的合理性说明(例如:体外二尖瓣环评价);
- e) 使用的循环率和总模拟周期的合理说明;
- f) 通过/未通过标准及其合理性说明;
- g) 评估用流体的描述,包括模拟条件下的生物来源或化学成分、温度、粘度、pH值和比重;
- h) 为了完成评估所使用的所有试验仪器的描述、规范和确认,以及参考和/或说明的任何步骤;
- i) 相关试验条件(例如:循环率、平均峰值关闭压差)、样本压力波形和任何偏离耐久性试验规定的试验条件的基本原理的列表;
- j) 在试验之前、试验完成时、试验过程中的周期间隔点以及随着结构变化和/或失效的发展,心脏瓣膜修复器械的外观和功能性能的详细描述。任何损坏宜使用适当的方法(例如:组织学或表面特征)进行描述。应表明在评价的时段内瓣膜是否完整,以及是否满足通过/未通过标准。

附录 N (资料性附录) 疲劳评估

N.1 总则

疲劳评估有助于评价在生理和病理载荷条件下的心脏瓣膜修复器械的潜在失效模式。本附录概述了一种疲劳评估方法，但也可考虑其他疲劳评估方法（如蠕变建模和概率方法）。

疲劳评估可包括：

- 在至少模拟体内中度高血压的条件下结构组件和心脏瓣膜修复器械的应力 / 应变分析，以及其他相关的负载模式；
- 心脏瓣膜修复器械的结构组件的疲劳表征；
- 修复组件 / 器械的疲劳寿命评估。

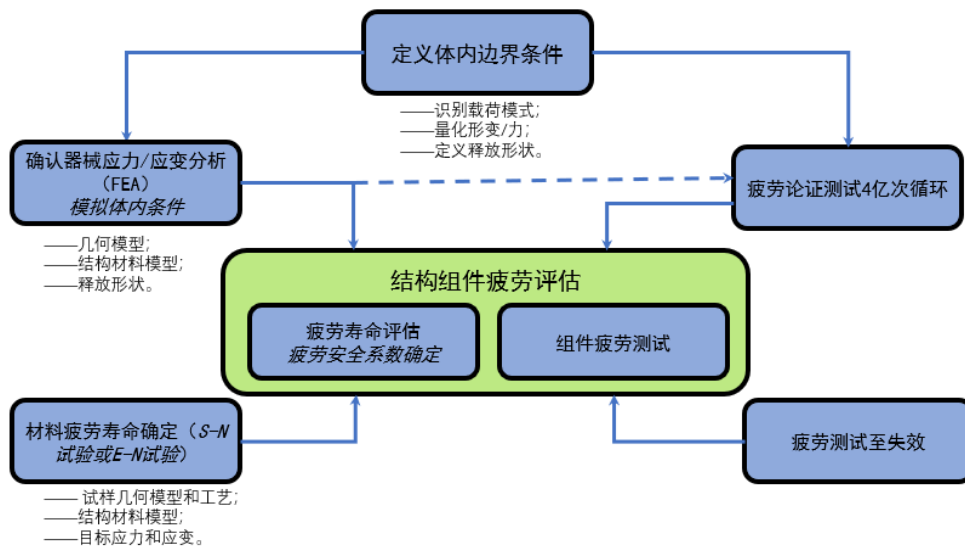


图 N.1 利用应力或应变寿命方法进行结构组件疲劳评估的原理图示例

应力分析或应变分析的选择宜取决于结构组件的材料。

N.2 模拟体内条件下心脏瓣膜修复器械结构组件的应力 / 应变分析

如有可能，宜对修复器械的关键结构组件进行模拟体内条件下的有效应力 / 应变分析（例如：有限元分析）。宜考虑其他组件如缝线或织物的反应载荷，但不一定要求进行分析。

分析宜充分代表释放后瓣膜直径范围和与植入部位相关的载荷条件。如果没有对所有释放后瓣膜的直径进行分析，需要进行分析来识别最可能失效的器械尺寸和释放后瓣膜直径。

应力 / 应变分析宜说明器械将承受的所有生理载荷条件。在单个分析中可能无法模拟所有的复合载荷模式，然而，宜说明任何分离或叠加的载荷模式的合理性。生理载荷取决于植入部位和器械设计，并且可包括但不限于：

- 通过器械的压差（与中度高血压条件相关的最小压力）；
- 瓣膜开闭过程中发生的应力；
- 径向扩张和压缩；

- 扭转；
- 弯曲；
- 轴向拉伸；
- 轴向压缩；
- 线性 / 横向压缩（例如：挤压变形）。

宜在植入部位解剖结构变异和病理变化的情况下考虑上述情况。

制造商宜识别和说明适当的体内载荷条件的合理性，以进行应力 - 应变分析。表 3 和表 4 中提供了与正常血压、高血压和低血压条件相关的压力。关于儿科人群的建议试验条件指导原则，可参见附录 G。

应力 / 应变分析宜包括在每个负载阶段器械完整的应力 / 应变历史。完整的应力 / 应变历史可包括但不限于：

- 初装、制造、试验、检查、灭菌、运输和储存；
- 压握 / 装载到输送系统；
- 释放 / 植入；
- 回收和重新释放（如适用）；
- 植入期间和植入后的生理载荷条件。

应力 / 应变分析宜包括制造过程中产生的不包括在试验样本（例如：材料试样）中的残余应力 / 应变以及与制造过程相关的任何应力集中。残余应力 / 应变可能来自压握过程、器械装载到输送系统的过程和释放 / 植入过程。

确保没有低估最大压力是很重要的。瓣膜运动和关闭的几何模型并非总是对称的。为此，宜在整个器械 / 组件几何模型中进行应力 / 应变分析，除非已证明在对称条件下简化模型的使用能代表全面的分析。

在应力 / 应变分析中宜使用每种材料适当的基本模型，包括随时间变化、随温度变化和 / 或非线性的模型。宜根据代表实际结构组件的材料试验，开发基本模型或对现有基本模型进行适当常量的评价，包括材料过程和暴露的环境（例如：灭菌）。模拟植入部位的几何和机械性能宜包括在分析中并说明其合理性。

宜对任何应力 / 应变分析进行验证，以论证预测结果的可信度。当由制造商进行确认活动并证明其合理性时，确认宜包括FEA预测结果与实际实验测量结果的对比。

N.3 疲劳表征

N.3.1 总则

疲劳特性通常分为四种主要类别：

- a) 应力 / 寿命 (S/N)，用于传统的应力 / 寿命评估；
- b) 应变 / 寿命 (E/N)，用于传统应变 / 寿命评估；
- c) 疲劳裂纹扩展，用于损伤容限分析 (DTA)；
- d) 组件试验，用于论证抗疲劳强度。

对于特定材料和器械设计，制造商宜确定最适合的表征和评估方法并说明其合理性。然而，特别的表征技术宜与随后采用的寿命评估方法一致。应宜每个结构材料 / 组件进行疲劳表征以便疲劳分析需要的所有性能被适当地确定（例如：耐久性极限）。

用于确定材料属性的试验样本宜确保该样本代表了器械组件的实际材料（例如：显微结构、结晶度、密度）。举例来讲，宜确定镍钛合金组分材料性质（例如： A_f 温度）。用作试验样本的器械组件宜代表实际临床组件（例如：制造方法、缺陷组）。所有试验样本宜暴露于/预处理生产、运输和临床使用中

的所有环境。制造商宜说明疲劳表征规定的应力或应变水平的合理性，并宜包含组件在体内预期承受的最差应力或应变情况；宜根据应力 / 应变分析来获得预期最差的应力或应变（参见 0.2）。制造商宜说明试验循环率 / 频率的合理性（取决于用于器械结构组件的材料类型）。试验宜在与疲劳特性影响有关的代表性生理环境中进行（例如：医用合金的采用 37°C PBS）。宜指定用于拟合数据的数学公式、其他统计分析和外推（预测耐久限度）。试验宜充分代表释放后瓣膜直径范围和与植入部位相关的载荷条件。如果没有对所有释放后瓣膜的直径进行试验，需要进行分析来识别最可能发生疲劳失效的器械尺寸。如果由于疲劳表征而观察到其他失效模式，则宜予以报告并进行进一步的适当评价。

疲劳试验宜保留预期的体内失效机理。举例来讲，在进行疲劳裂纹扩展试验时，镍钛合金表现出对试验频率和环境相对不敏感。如果采用加速方案（例如：增加试验频率），制造商宜说明所选择的试验频率的合理性。

N.3.2 应力 / 寿命 (S/N) 表征

通过在各种循环应力水平和负载率条件下产生的失效数据来进行典型的 S / N 表征，以便对规定的设计寿命确定最大的容许应力。

试验宜在包括幅值和平均值的应力水平条件下进行，该条件至少和在中度高血压压力和其他相关体内载荷条件下计算分析（例如：FEA）的预测一样严苛，制造商需要说明此类条件下的安全系数的合理性。制造商宜规定试验频率和环境，包括试验温度和代表性生理流体，并说明合理性。

注：对于所有的材料，当暴露在腐蚀环境中，可能不存在传统定义的疲劳极限。

N.3.3 应变 / 寿命 (ϵ /N) 表征

应力一直是控制疲劳试验的基本原理以及作为一种监测传统工程材料疲劳性能和疲劳失效的方法，应变则提供了一种更具实践性和更适合的材料分析方法（如镍钛合金自身的超弹性能）。通过在各种循环应变振幅水平和平均应变水平条件下产生的失效数据来进行应变寿命(ϵ /N)表征，以便对规定的设计寿命确定最大的容许应变。在应力寿命表征对镍钛合金更适合的情况下，制造商宜说明这种替代方法的合理性。

试验宜有充分的应变幅值和平均值范围跨度，以便建立和描述材料的疲劳反应。制造商宜说明疲劳表征规定的应变水平的合理性，并宜包含组件在体内承受的预期应力或应变的最差情况。制造商宜规定试验频率和环境，包括试验温度和代表性生理流体，并说明合理性。

注：对于所有的材料，当暴露在腐蚀环境中，可能不存在传统定义的疲劳极限。

N.3.4 疲劳裂纹扩展 (da/dN) 表征

疲劳裂纹扩展试验与损伤容限分析有关。该分析利用疲劳裂纹扩展关系，这种关系支配源自材料 / 组件固有缺陷的裂纹扩展。因此，断裂韧性和疲劳裂纹扩展性能把裂纹扩展速率、da/dN 和循环断裂驱动力的适当测量方法（通常看作是循环应力强度因子）联系起来，这种联系是针对组件材料确定的。

可以在代表性试验样本或实际组件上进行疲劳裂纹扩展试验。在两种情况下，宜知道裂纹驱动力的适当测量方法。通常使用更标准的断裂样本更为方便和普遍，该样本的断裂驱动力解决方案容易得知和利用。由于裂纹扩展动力学取决于载荷模式（例如：开放相对剪切），宜进行试验以便模拟预期的体内裂纹扩展模式。

除非试验样本的平面应变条件得到保证，否则宜在至少和实际组件厚度相同的样本上进行试验。机加工凹槽可用于帮助和控制裂纹的形成，但可能需要在产生可接受的裂纹扩展和 / 或韧性数据之前在样本上预制裂纹。然而，在预制裂纹时宜谨慎处理以避免样本超载。举例来讲，对于镍钛合金，超载会引

起大量的压缩应力促使附近裂纹的产生，从而导致扩展阻滞和潜在非最恶劣情况的裂纹扩展性能。由于相同的原因，通常宜在渐增的裂纹驱动力下进行试验，以便减缓潜在的裂纹阻滞效应。

试验中裂纹驱动力的跨度宜从临界值或预期最小值到接近韧性，以充分建立和描述材料的疲劳裂纹扩展性能。举例来讲，通常镍钛合金确实表现出临界特性，临界值以下无裂纹扩展发生。如果在随后的损伤容限分析中使用了临界值，制造商宜确定其存在以及证明其合理性。

N.3.5 组件试验

可利用心脏瓣膜修复系统组件疲劳试验来论证在试验条件比组件在体内承受的环境更恶劣的条件下的疲劳寿命。试验宜产生代表组件在体内承受的预期应力或应变最恶劣情况的应力或应变，制造商需要说明此类条件下的安全系数的合理性。由于组件试验条件可能仅近似于体内载荷，可能需要经确认的组件试验应力分析来论证试验条件是代表体内载荷的最差情况。

宜为“失效”建立一个清晰的定义，并且与风险分析中识别出的具体失效模式一致。宜在试验前、试验过程中和试验后对样本的失效进行描述和评价。在测试过程中每隔一段时间宜进行评价和文件记录以区分测试器械来自疲劳诱发的损害，制造商宜说明间隔时间的合理性。试验器械宜不影响试验引起的潜在疲劳诱发损害。

N.4 0.4 疲劳寿命评估

N.4.1 总则

在根据 N.3 完成疲劳表征的基础上，宜对结构组件的寿命进行评估以评价疲劳相关失效模式的风险。当由制造商来确定特定材料和器械设计最适合的寿命评估方法并说明其合理性时，该特殊方法宜与适当的辅助表征技术一致。如果一种通用材料的疲劳特性（例如： ϵ/N 或疲劳裂纹扩展）是成熟的，它可用于多个失效模式的疲劳寿命评估，前提是材料数据能代表每个特殊失效模式的材料和载荷。疲劳寿命评估可采用确定性或概率性方法。如果记录了疲劳安全系数，宜说明安全系数计算的方法。

应力寿命评估方法（例如：应力-寿命评估，应变-寿命评估）宜识别和说明容许差异的影响，如尺寸公差和制造相关的缺陷、材料差异（例如：空隙、杂质、材料属性差异），并评估保证差异存在的方法是否在经制造商合理说明的接收标准范围内。

N.4.2 应力-寿命 (S/N) 评估

S/N 结构疲劳寿命是基于 S/N 数据得出的，目的是在应变分析中确定的最大平均应变和交替应变条件下确定预测寿命。应力寿命评估宜反映出疲劳数据的固有变异性以及应力分析的测量可信度。

N.4.3 应变-寿命 (ϵ/N) 评估

ϵ/N 结构疲劳寿命是基于 ϵ/N 数据得出的，目的是在应变分析中确定的最大平均应变和交替应变条件下确定预测寿命。应变寿命评估宜反映出疲劳数据的固有变异性以及应变分析的测量可信度。

N.4.4 损伤容限分析 (DTA)

对于许多心脏瓣膜修复器械，大多数部件的横截面尺寸非常小，接近几百微米。对于这些小组件，典型的疲劳临界裂纹是接近几十微米，明显低于 DTA 假设的大裂纹。

DTA 方法对于小组件器械疲劳仅在以下情况是适合的，即当器械的几何尺寸足够大，在经过数千

次循环和足够长的时间周期后，仍保持稳定的裂纹扩展且保留器械的功能。与大裂纹的疲劳裂纹扩展相反，短裂纹的疲劳裂纹扩展取决于附加的参数，如试验样本的几何形状、初始裂纹尺寸和材料显微结构。计算应力强度因子的计算方法尚未对该裂纹尺寸类型进行确认；源自短裂纹数据的实验方法尚未成熟或标准化。

小组件的传统损伤容限分析的应用，不适合作为预测组件疲劳寿命的主要分析方法。然而，DTA概念可能对针对质量保证目的的检验范围的确立有所帮助。

N. 4. 5 组件论证评估

组件论证评估包含以下验证，即组件试验表明器械可以在适当的置信水平通过疲劳试验。

组件试验通常用于论证组件在达到或超出预期体内条件的情况下合格的概率。除非试验是在多个载荷条件下进行，否则可能无法在超出组件论证试验持续时间作出有意义的推断。因此，组件试验通常用作对其他寿命评估的补充。然而，如果组件试验是在高于充分条件范围下进行的，则有可能在体内的条件下预测组件寿命。

论证评估的可信度宜反映出受试组件的数量及其实际组件群的性能、试验过程中检测失效的能力、以及在模拟的体内条件下和试验应力分析中的测量可信度。

N. 4. 6 试验至失效

为了比较样本计算分析得出的高应力或应变的预测区域与观察到的样本失效区域，在通过疲劳试验的样本中选出一个样品宜继续进行试验和 / 或在新样本中选出的一个样品宜在夸张的应力或应变水平（例如：步应力范式）下进行试验以决定其失效方式。制造商宜说明所采用样品数目和试验条件的合理性。如适用，制造商宜利用此类样本的失效结果来论证该结果与应力 / 应变分析预测结果的一致性和安全系数评估的可信度。

N. 4. 7 疲劳后评估

在完成疲劳试验后，宜对样本进行详细的显微表面观察，以检查任何微裂纹、裂缝、撕裂、腐蚀和 / 或其他失效的迹象。

附录 0

(资料性附录)

临床前体内评

0.1 总则

基于风险评定和为了预测临床使用的安全性和有效性，体内研究宜设计足够的动物数量，用于植入试验心脏瓣膜修复器械和对照器械 / 修复 / 替换技术。宜提供动物模型原理以及使用替代解剖部位和植入方法的合理说明。基于心脏瓣膜修复器械如何配置到周围解剖结构并修复植入后心脏瓣膜的功能，可能需要对动物模型中的解剖结构进行修改。

本附录列出的评价不要求强制执行或包括所有情况。每种描述的评价包括用于评估一个特定问题的最少参数。但根据研究的目的和 / 或制造商的产品要求，可能会有其他相关参数。可以在非无菌条件下进行心脏瓣膜修复器械的急性试验。

0.2 定义

0.2.1 急性评估

用于评估体内安全性和有效性的术中和术后即刻结果。

注：在研究期间，所有进入急性评估的动物都将保持全麻状态。

0.2.2 慢性评估

心脏瓣膜修复手术之后的长期（大于或等于 90 天）结果，用于评估动物从麻醉中恢复后的慢性体内安全性和有效性。

宜通过风险分析确定此类研究的终点和持续时间。

表 0.1 评价示例

评价	急性	慢性
血流动力学性能	×	×
易于使用	×	×
器械移位 / 脱落	×	×
邻近解剖结构干扰	×	×
溶血		×
血栓栓塞并发症	×	×
钙化 / 矿化		×
血管翳形成 / 组织内向生长 / 异物反应		×
结构性器械功能障碍和非结构性功能障碍	×	×

0.3 评价

0.3.1 血流动力学性能

宜进行平均跨瓣压差和跨瓣返流试验，时间至少在选择安乐死手术当天，且心输出量范围为 2.5 至 6L/min。跨瓣返流测量宜采用持续流量测量技术或其它不需要导管穿过瓣膜的方法。宜多次测量压力和流量。

宜描述用于评估血液动力学性能的测量设备，并且应记录其性能特征。

0.3.2 易于使用

对比参照的瓣膜系统（如适用），易用性宜包括对心脏瓣膜修复器械的操纵特性（例如：可操纵性，追踪性，推送性，可视性，人体工程学特性，释放可靠性，回收和重新释放的能力，手术持续时间）和该系统特性的描述评估，及系统独特特征的描述评估。宜描述辅助手术（例如：快速起搏）。宜使用适当的成像方式，在术中或术后进行修复瓣膜功能和器械的可视化。宜将所选器械的性能特征记录在案。

0.3.3 器械移位或器械脱落

使用成像或其他适当的技术进行描述和记录，以评估器械移位或脱落。

0.3.4 邻近解剖结构的干扰或损伤

宜评估并记录对相邻解剖结构（例如：冠状动脉、冠状窦、心脏传导系统、自体瓣膜结构、主动脉、心肌）的干扰或损伤。

0.3.5 溶血

宜至少进行以下实验室分析：红细胞计数、红细胞比容、网织红细胞计数、乳酸脱氢酶、触珠蛋白和血浆游离血红蛋白。还宜进行额外的血液学和临床化学分析以评估炎症反应、血小板消耗、肝功能和肾功能。

0.3.6 血栓栓塞事件

宜通过肉眼观察的描述、图像文件和血栓性材料的组织学描述对血栓栓子进行评价。宜通过肉眼和显微镜进行全面的尸检以观察外围的血栓栓子。血栓栓塞可以来自入路部位、植入部位、相邻的心腔、输送系统或心脏瓣膜修复器械。

0.3.7 钙化 / 矿化

宜通过肉眼观察的描述、图像和 X 光片文档以及任何矿床的组织学描述对钙化 / 矿化进行评价。如适用，结果宜与参考器械 / 手术的结果进行比较。

0.3.8 血管翳形成 / 组织生长

宜至少通过肉眼和显微镜观察方法以及图像文件来描述血管翳形成 / 组织生长的分布和厚度。组织学描述也宜包括炎症反应的描述。

0.3.9 结构性功能障碍和非结构性功能障碍

结构性和非结构性瓣膜功能障碍宜有肉眼或显微镜观察所得的文件记录和描述。如果得到项目和 / 或专题负责人的许可，取出来的外科手术人工心脏瓣膜的任何未经使用部分宜保存在合适的固定剂中以

备其他研究（如需要）。

0.3.10 瓣膜和非瓣膜相关病理学的评估

上述未描述的瓣膜和非瓣膜相关病理学的评估宜进行肉眼观察的描述、组织学评价（如适用）和图像文件记录。

附录 P

(资料性附录)

临床研究期间的不良事件分类

P.1 总则

制造商应确保研究者从受试者入组（签署知情同意后）到随访期结束时，评估并报告所有研究受试者的与瓣膜修复相关的所有不良事件。在报告不良事件时，制造商应指明事件的分类和报告方式。

P.2 评价

按照 YY/T 0297-1999 和其他适用法规，制造商应开发系统，以确保接受、评价所有不良事件和器械缺陷，并将情况告知所有相关方，不得延误。

P.3 数据采集要求

对于所有观察到的不良事件，制造商应确保在病例报告表中记录下列信息：

- a) 发病日期或首次观察日期；
- b) 事件的描述；
- c) 事件的严重性；
- d) 事件与器械、手术或患者状况的推定因果关系；
- e) 所需的治疗；
- f) 事件的结果或状态。

P.4 不良事件

按照 YY/T 0297-1999 中的定义，应定义每个不良事件（AE）并将其划分为严重不良事件（SAE）或非严重不良事件。

针对 YY/T 0297-1999 给出的 SAE 定义，“危及生命”是指除非进行医疗或外科干预，否则事件很可能在不久的将来导致死亡。在这一情况下，“医疗干预”包括变更药物治疗。

P.5 器械不良影响

针对 YY/T 0297-1999 给出的定义，应定义每种器械不良影响（ADE）并将其划分为器械严重不良影响（SADE）或器械非严重不良影响。器械严重不良影响可进一步分类为预期的或非预期的。

针对 YY/T 0297-1999 给出的定义，“器械不良影响”是指与使用试验用器械相关的不良事件。因此，器械不良影响是不良事件的子集。

P.6 器械缺陷

应按 YY/T 0297-1999 的要求报告器械缺陷。

针对 YY/T 0297-1999 给出的定义，“器械缺陷”一词应用于表示尚未导致不良事件但有可能导致不良事件的情况。举例来讲，器械缺陷包括但不限于框架断裂和器械移位。

P.7 因果关系的分类

在确定已经发生不良事件之后，应根据器械、手术或患者的状况确定因果关系。某些事件可能与多个类别相关，宜在每个类别中予以报告。在某些情况下，不良事件可能是由除器械、手术或患者状况之外的其他因素引起的。

器械相关：任何涉及心脏瓣膜修复系统功能或器械在体内引起的不良事件。这一类别中包含直接归因于器械的事件；

手术相关：任何由植入手术导致的不良事件。这一类别中的事件与一般手术后遗症直接相关；

患者身体条件相关：任何由原有条件恶化，或无法归因于器械或手术相关的类别导致的不良事件。

其他：任何无法归因于上述三种情况的不良事件。应尽量确定原因（包括及时使用成像和其他适当的研究）。

除了建立因果关系，关系的可能性也应分成与器械、手术或患者状况明确相关、可能相关或不相关。对于房颤患者发生血栓栓塞事件的情况，通常无法明确因果关系，应根据报告指南（参考文献[1][12]）的要求将事件归咎于器械。

应由独立的，多位有资质的专家判定过因果关系，以确定不良事件的具体原因。应对不良事件作正式判定以避免含糊和偏离。

在可行的情况下，建议进行尸检和取出物分析，以了解与器械相关的死亡，并确保对不良事件进行适当的分类。在对新器械的任何研究中，高比例的“不明原因死亡”是一个严重问题。

P.8 不良事件的分类

P.8.1 总则

针对特定技术，应基于风险分析建立不良事件预测。**YY/T 0316-2008** 定义的风险分析是一种系统方法，即利用可获得的信息来预测器械相关的危险从而对风险进行评估。**YY/T 0297-1999** 要求风险分析应包括或涉及对已出版和可获得的未出版的医学和科学数据的客观评估，以及风险分析中识别出的剩余风险，以及临床研究方案（CIP）要求的与临床手术相关的风险与受试者预期受益平衡的评估。在开始研究之前，应在临床研究方案中指明通过风险分析确定的预期不良事件。应记录临床试验过程中发生的而未在风险分析中识别出的非预期不良事件，并对其因果关系进行适当判定。

注：风险被定义为危险的严重性（或不良事件）及其发生概率的结合（参见3.51）。

为了在随机试验中比较心脏瓣膜修复器械和外科手术瓣膜修复的不良事件发生率，重要的是在 2 组中使用相同的数据采集定义和方法。同样重要的是，避免采用结合临床安全性和有效性的复合终点，因为安全性和有效性的各个组成部分可能是相反的。

对于与植入手术和围术期相关事件的数据采集，应采用最新的不良事件定义（例如：参见参考文献[1][37]）。针对 30 天内的研究，应将不良事件报告为简单的百分比。

对于超过 30 天的长期随访，应使用线性化率（每 100 患者 / 年的事件）和 Kaplan-Meier 精算分析（例如：参见参考文献[1][12]）来报告不良事件。

对于已发布的指南中不包括的通过风险分析确定的潜在不良事件，应根据相关 / 现行参考文献予以定义。

应报告的不良事件的示例如下。该列表并非包含所有内容，而是代表了与心脏瓣膜修复系统相关的不良事件。某些事件可能有多个因果关系。

P.8.2 不良事件的示例

- a) 与血管通路相关的事件：
- 局部永久性血管损伤导致狭窄、动脉瘤、栓塞或肢体缺血，或需要手术修复；
 - 血管穿孔；
 - 血管夹层；
 - 大出血；
 - 肺栓塞；
 - 静脉血栓性静脉炎；
 - 伤口感染；
- b) 与左心室心尖入路相关的事件：
- 心尖动脉瘤和假性动脉瘤；
 - 心尖破裂；
 - 心尖壁运动异常；
 - 大出血；
 - 肺损伤（例如：撕裂）；
 - 血胸；
 - 需要治疗的残留血胸积液或积脓；
 - 伤口感染；
- c) 与心脏损伤相关的事件：
- 心脏穿孔，包括计划外的间隔穿孔（有或没有填塞）；
 - 心包填塞，包括晚期填塞；
 - 瓣膜损伤或周围心脏结构受损；
 - 临床相关的房间隔缺损；
 - 新发心律失常，不是非常短暂的；
 - 新的或恶化的传导阻滞；
 - 心跳停止；
 - 心肌梗死；
 - 心输出量低，需要机械支持；
 - 转为手术；
- d) 与修复手术相关的事件：
- 冠状动脉阻塞或冠状动脉压迫；
 - 跨瓣血流阻塞；
 - 器械贴壁不良；
 - 器械脱离、移位或脱落；
 - 在手术过程中或 24 小时内的卒中或其他栓塞，包括冠状动脉栓塞；
 - 在初始手术期间进行再次干预的必要性；
 - 冠状窦穿孔或冠状窦血栓形成；
- e) 与其他器官损害相关的事件：
- 急性肾损伤；
 - 呼吸衰竭；
 - 肝衰竭；
 - 败血症；
 - 血液病，例如：弥漫性血管内凝血（DIC）、肝素诱导性血小板减少症（HIT）；
 - 肺栓塞；

f) 潜在的器械相关事件：

- 溶血；
- 感染性心内膜炎；
- 与瓣膜植入手术无明显关联的卒中或其他栓塞，包括冠状动脉栓塞；
- 与入路无明显关联的大出血；
- 器械血栓形成；
- 血管翳；
- 靶瓣膜返流恶化，或另一个瓣膜的新发或恶化的返流；
- 狭窄；
- 经导管或外科手术再次介入，以修复、改变、调整、重新定位、回收或更换先前植入的器械。

P.9 与手术瓣膜修复的比较

在比较非手术瓣膜修复与手术瓣膜修复的随机试验中，应在两个试验组中采用相同的不良事件定义。但是，经导管手术和外科手术瓣膜操作可能发生的并发症类型可能会有所不同，但对发病率和死亡率的影响可能同样重要。对于与手术相关的不良事件，必须比较入路相关事件的综合情况，按临床结果进行严重度排序（参见 P.10）。对于手术修复瓣膜，有待报告的入路相关不良事件的示例如下。该清单并非包含所有情况，而是列出了与手术瓣膜修复相关的不良事件：

- 插管或交叉夹闭引起的主动脉夹层；
- 心肺转流术的并发症；
- 术后出血导致再次开胸；
- 心包填塞，包括晚期心包填塞；
- 胸骨不愈合或胸骨裂开；
- 浅表性伤口感染；
- 纵隔炎 / 心包炎。

对于手术相关的出血，由于所有心内和心包内血液都返回到心肺转流术回路，所以无法准确量化心肺转流术期间的失血。可以测量通过引流管的术后失血，但是为了保持报告的一致性，应限于最初 24 小时内测量的失血量，因为此后的引流管的引流往往包含血液和液体，并且液体部分随着时间的推移而增加（即不是真正的失血）。对于几乎所有患者中发生的术后即刻血红蛋白下降，已在未输血的情况下解决，不应解读为或报告为失血，因为在大多数情况下，是由于在体外循环中加入透明液体后引起血液稀释导致的。

为了避免在随机试验中报告事件的偏倚，应将首次非手术瓣膜修复与首次手术瓣膜修复进行比较（无伴随手术，例如：CABG 或者其他部位的瓣膜修复或更换）。

P.10 结果严重度等级

不良事件可能导致各种临床结果，应根据 YY/T 0297-1999 进行记录。应根据严重度对不良事件的结果进行评估和分类（例如：致死性、永久性损伤或残疾，解决且无永久性损伤）。由不良事件导致的临床结果示例可包括以下任何情况：

- 死亡；
- 新的外科手术或外科手术时间延长（例如：冠状动脉旁路移植术，瓣膜置换术）；
- 新近住院或住院时间延长；

- 机体结构或机体功能的永久性损伤；
- 永久性起搏器；
- 需要左心室辅助装置（LVAD）或移植物。

应按照 CIP，根据照严重度对所识别的每种不良事件相关的潜在临床结果进行排序。按严重性进行排序，可以在不同的研究、临床医生、研究组、输送技术和器械中进行有意义的对比。临床方案中包含的临床结果严重性排序应根据最新版本的相关指导原则来进行更新（参见参考文献 [1][12][1][20][1][22][1][23][1][27][1][36]、[1][37]）。

P.11 SAE随访

应对任何 SAE 进行随访，直至该事件得到解决或研究者认为不再具有临床意义。

附录 Q

(资料性附录)

成像方案

Q.1 总则

Q.1.1 在科学研究或监管研究以及临床实践中，超声心动图是对替代心脏瓣膜进行常规评估的标准成像模式。此项评价不仅包括瓣膜结构、位置和功能的评估，还包括瓣膜功能对心室或心房大小和功能的影响。

计算机断层扫描(CT)、心脏磁共振(CMR)、血管造影等成像模式可为瓣膜评估提供额外的解剖学、生理学和血液动力学信息。正电子发射断层成像(PET)是一种有用的成像技术，可用于研究疑似感染性心内膜炎并查询心肌代谢/生理学(参见参考文献[1][32])。

Q.1.2 成像设施宜配备经确认适用于评估中的预期应用的系统。这些设施宜由经过专门培训的人员来操作以进行需要的评估。

Q.1.3 宜根据事先确定的方案来进行研究。此外，在研究开始前宜进行专门的培训以确保所有参与人员清楚理解方案的目的。方案宜包括所获数据的质量确认程序。

Q.1.4 在适用时，特别是在对主要研究目的进行评价时，宜通过第三方(核心实验室)来评价成像研究。宜根据实验室执行此类评价的经验及其在选择成像模式方面的特长来选择核心实验室。核心实验室通过消除中心偏见、标准化技术评级和提高个人评估质量，可以提高整体研究质量。

Q.1.5 成像研究宜记录并存档供回顾。在研究被记录后短期内宜对数据进行回顾，以便尽早发现方案偏离，并且，如需要，可以展开进一步的研究。为了获得无偏倚数据，高水平的可解理性是至关重要的。关于成像质量的声明宜包括成像受试者的百分比(如果不是100%，为什么要选择该成像方法)，以及差、不当或无法读片图像的百分比。

Q.1.6 中心宜尽量减少执行所需检查的操作员数量以及使用的不同机器的数量。同样，核心实验室宜限制评价研究的观察人员的数量。

Q.1.7 成像设施宜配备经确认适用于评估中的预期应用的系统。这些设施宜由经过专门培训的人员来操作以进行需要的评估。

Q.2 超声心动图研究

Q.2.1 宜进行超声心动图研究获取方案规定的信息以说明研究终点。这通常包括2D、3D和彩色多普勒方式的标准成像视图，以及经胸和经食管技术(如适用)。宜使用适用于所研究的解剖瓣膜的成像平面。为了充分评估瓣膜修复，可能需要使用非标准经胸或经食管视图，以尽量减少阴影影响并充分表征该器械的三维解剖结构。举例来讲，如果二尖瓣或三尖瓣器械中存在假体材料，建议进行经食道成像。此外，

在评估瓣膜返流时，建议采用多参数、多窗口方法不鼓励依赖于单个参数（例如：彩色多普勒射流的环状圆周范围）（参见参考文献[1][43]）。

Q. 2. 2 宜采集足够周期的图像集（对于常规节律至少3个循环，对于不规则节律至少5~10个循环）以确保评价是全面的。宜采集数字图像。对于心律失常（如房颤）的患者，宜采集更长周期的图像集，以评估节律障碍对已评价指标的影响。

Q. 2. 3 作为影像学研究的一部分，宜记录心电图（ECG）和血压。宜记录身高和体重，因为有些参数需要参考体表面积。

Q. 3 数据采集

Q. 3. 1 作为超声心动图成像研究中收集的特定指标，宜不仅仅关注对人工器械的评价，适当时，还宜评价瓣膜修复对心脏大小（例如：腔室容积和壁厚）和功能的影响；是否存在伴随瓣膜疾病和与患者总体临床状态和进展相关的其他数据（例如：解剖学评估、肺动脉高压）。

Q. 3. 2 采集每个指标或图像的特定方法，以及每组图像集的评价方法是多变的和针对具体患者的。此外，每个指标的计算方法也可以是针对具体情况的。因此，用于收集图像的方法和进行必要计算的技术的相关具体信息超出了本标准讨论的范围。因此，建议咨询医疗专业人员的意见，以选择收集必要数据的具体方法。

Q. 3. 3 除了这些问题，仍存在一些关于指标选择的舆论。在设计临床研究时，宜考虑以下描述的数据集。相关成像指南中提供了每个指数的具体视图。众所周知，心脏瓣膜修复术后的成像评估仍在不断发展。

Q. 3. 3. 1 心脏几何形状和功能的表征指标：

- 左心室（LV）：尺寸、体积、室壁运动、质量、功能（包括心输出量和心脏指数）；
- 右心室（RV）：尺寸、壁厚、功能；
- 左心房（LA），右心房（RA）：尺寸、体积、灌注压力估算；
- 估计的肺动脉压（峰值和平均值）；
- 伴有瓣膜病；
- 心内分流的存在 / 严重度（如适用）；
- 心包积液的大小和血液动力学作用。

Q. 3. 3. 2 经导管二尖瓣修复的表征指标：

- 舒张期峰值流速、峰值压差、平均压差、连续波多普勒速度时间积分、脉冲波多普勒速度时间积分（瓣环）、瓣环直径、压力半衰期；
- 注：记录心率。
- 二尖瓣返流峰值流速和速度时间积分；
- 应使用连续方程来计算有效瓣口面积和指数（对于正向每搏量，二尖瓣或瓣膜没有显著的返流）；
- 如果可以在心脏舒张期间进行瓣叶尖端成像，则可以进行瓣口的平面测量；

注：可能需要3D超声心动图。

- 左心房和 / 或器械血栓；
- 修复器械的植入位置和结构完整性；
- 残余返流喷射的存在、定位和分级；可按照完整自体瓣叶设置中现行指南来进行返流定量（参见参考文献[1][40]）；
- 非预期的器械干扰周围心脏结构（例如：左心室流出道）；
- Hatlé 公式（ $220 / \text{压力半衰期}$ ）未经确认可用于该患者群体，不宜用于计算瓣膜面积。

Q. 3. 3. 3 经导管三尖瓣修复的表征指标：

- 舒张峰值流速、峰值压差、平均压差和连续波多普勒速度时间积分；脉冲波多普勒速度时间积分（瓣环）、瓣环直径；
- 注：记录心率。
- 三尖瓣返流峰值流速和速度时间积分；
- 尽管几乎无规范性资料，应使用连续方程（在没有显著返流的情况下）计算有效瓣口面积和指数；
- 尽管几乎无规范性治疗，应进行瓣口平面测量；
- 右心房和 / 或器械血栓；
- 修复器械的植入位置和结构完整性；
- 返流束的出现、定位和分级；可按照完整自体瓣叶设置中现行指南来进行返流定量（参见参考文献[1][40]）；
- 非预期的器械干扰周围心脏结构（例如：腔静脉、右冠状动脉、传导系统）。

Q. 4 计算机断层扫描（CT）研究

针对下列各项，可将 CT 用作辅助成像：

- 评估修复器械的结构完整性；
- 评估周围心脏结构的完整性。

Q. 5 心脏磁共振（CMR）

针对下列各项，可将 CT 用作辅助成像：

- 测量腔室容积和质量；
- 提供流动模式和返流分数的分析。

附录 R (资料性附录)

瓣膜修复器械的临床研究终点：关于终点及其时间的建议

R.1 总则

终点宜反映出以患者为中心的受益，例如：寿命更长、感觉更好或功能更好。在研究设计中，使用了关于临床受益的经确认的替代终点（例如：心肌梗塞的肌钙蛋白、继发 MR 二尖瓣返流程度），以增加研究获得的信息并尽量减少研究所需的样本量和时间长度。为了能够比较临床研究并创建有用的观察性登记研究，需要使用终点的标准化定义。

宜预先规定特定时间报告的终点，并证明其合理性。为了与其他研究进行比较，建议至少在手术时、30 天和 1 年报告终点。本附录给出了可用的单个终点和复合终点以及终点的时间。有些可用的终点（例如：死亡率）既可以作为安全性终点，也可以作为有效性终点。终点分为安全性终点和有效性终点。

R.2 单个终点

R.2.1 总则

临床研究宜遵守最新的安全性和有效性终点指南（参见参考文献 [1][12][1][20][1][22][1][23][1][27][1][36]、[1][37]）。

R.2.2 安全性

- 死亡率
- 全因死亡
- 心血管死亡率：
- 非心血管死亡率：
- 手术死亡率（术后 30 天或出院后，以时间较长者为准）
- 神经系统事件
- 卒中
- 卒中残疾
- 非致残性卒中
- 致残性卒中
- 卒中分类
- 缺血性
- 出血性
- 未确定
- 短暂性脑缺血事件
- 全身性血栓栓塞
- 急性肾损伤
- 心肌梗死
- 器械事件
- 栓塞

- 贴壁不良
- 结构完整性丧失
- 血栓形成
- 感染性心内膜炎（参见参考文献[1][17]）
- 入路部位的事件
- 入路部位的重大事件
- 入路部位的轻微事件
- 出血
- 大出血
- 轻微出血
- 严重传导紊乱，包括新的永久起搏器植入

宜根据患者人群、研究设计和器械考虑采用其他安全性终点。

宜根据患者人群、研究设计和器械考虑下列性能或有效性终点。可选择其他性能或有效性终点。

R. 2.3 性能和有效性

- 急性终点
- 器械成功：将器械成功植入预期解剖位置并使器械达到可接受的功能（参见参考文献[1][36]、[1][37]）
 - 手术成功：器械成功并且无重大不良事件
 - 功能状态（例如：纽约心脏病协会心功能分级）。
 - 心力衰竭住院（或其等同情况）和干预措施
 - 心力衰竭状态的改变（改善 / 恶化）
 - 6分钟步行试验（参见参考文献[1][41]）
 - 峰值 VO₂
 - 患者报告的结果（明尼苏达州心力衰竭生活质量问卷、堪萨斯城心肌病问卷、EuroQOL、医疗结果研究简表-36、简表-12）
 - 瓣膜功能
 - 狭窄和返流
 - 修复的急性有效性
 - 修复的耐久性
 - 心肌功能
 - 收缩性能（例如：射血分数）
 - 血液动力学性能（例如：心输出量）
 - 心脏尺寸
 - 壁厚

在主要有效性终点评估时，宜提出器械成功的持续证据以支持判定任何观察到的临床受益是来自于器械干预（参见参考文献[1][36]）。

R. 2.4 心力衰竭住院的定义

住院（或心力衰竭住院）包括下列各项：收治进入医院的任何科室或病房、非计划的急诊就诊或诊室就诊；开始或大量增加口服治疗或者进行静脉内给药治疗（例如：静脉给予利尿剂、正性肌力药、血

管扩张剂) 用于治疗突然或逐渐发作的心力衰竭体征或症状。

心力衰竭的临床体征和 / 或症状 (包括新发的或恶化的):

- 呼吸困难;
- 端坐呼吸;
- 夜间阵发性呼吸困难;
- 疲劳加重;
- 功能能力恶化或活动不耐受;
- 容量过度负荷的体征和 / 或症状;

R. 2.5 复合终点

复合终点组成要素的选择取决于所使用的器械、患者群体和研究设计。宜指明 / 定义如 MACE (重大心脏不良事件) 之类的缩写, 因为缺乏对该安全性终点的普遍共识。

在大部分情况下, 未按其临床重要性或其发生频率对复合终点进行分级排序。因此, 相对较深的临床重要终点可能会对研究结果造成不成比例的影响。举例来讲, 侵入性器械研究中的常见复合终点是死亡、卒中和出血。可能会由于出血减少而死亡率和卒中发生率大幅增加, 而导致使用该复合终点进行的研究可能会达到其终点。不推荐使用单一复合临床安全性和有效性终点, 尤其是当安全性和有效性的各个组成部分是相反的情况 (参见参考文献[1][36])。

R. 2.6 终点的时间

为了评价安全性和有效性, 在研究中, 为主要终点选择适当的时间是至关重要的。时间取决于所研究的患者群体以及器械的类型和预期用途。预期寿命有限的患者群体的主要终点时间可能较短, 而年轻健康人群可能较长。具有通用技术特征的器械的终点时间可能短于采用了未经试验的技术的生命维持器械。对于包含安全性和有效性终点的研究, 可能有不同的时间来评估此类终点。手术终点通常是 30 天或患者出院时 (以时间较长者为准)。

宜获得患者对整个研究随访的知情同意。此外, 研究宜收集研究随访期间的所有事件 (而不仅是首次事件), 还宜使用线性化率和 Kaplan-Meier 分析进行干预分析。

附录 S

(资料性附录)

额外的器械设计评价要求

S.1 总则

制造商宜定义所有基于特定器械设计的风险评估结果的适用的需求。可使用下列额外的植入物设计评价要求（如适用）。

S.2 器械抗移位

宜评估在模拟手术条件下植入式器械保持在目标植入部位的能力。宜考虑到释放形状、释放尺寸、植入部位特征（例如：钙化程度和分布）和机械性能（例如：顺应性）的多样性。宜采用表3和表4中规定的压力条件和其他负载条件。关于儿科人群的建议试验条件指导原则，可参见附录 G。一种评估器械抗移位性能的合适方法是通过逐步增加压力方式进行脉动试验。

S.3 植入短缩率（长度相对直径的变化）

制造商宜确定植入物长度与其释放后直径之间的关系。根据设计的不同，器械的长度可能随着释放后直径的变化而改变。特定植入物的长度会影响其植入功能。

S.4 抗挤压性能

制造商宜确定在一个直径范围（该范围涵盖了使用说明书推荐的释放直径的范围）内支撑结构抵抗施加挤压载荷引起变形能力，这是通过下列评价完成的：

- 通过径向载荷抗挤压试验来测量支撑结构受到圆周均匀径向压力时抵抗永久变形的能力；
- 通过平行板的抗压挤试验来测量支撑结构受到沿器械长度方向的载荷时抵抗永久变形的能力。

S.5 回缩性能（球囊扩张支架）

确定植入物释放后其直径弹性回缩的程度（器械直径减小的百分比）。在选择推荐尺寸时应考虑回缩性能。

S.6 径向支撑力

对于自膨式支撑结构，制造商宜表征支架在使用说明书中规定的最大直径和压握后的最小直径之间的径向支撑力。参见附录 H 中的镍钛合金定义。

S.7 慢性外向力（COF）

对于自膨式支撑结构，制造商宜表征径向压缩至使用说明书规定的最小压握直径之后，支撑结构扩展至最大非约束直径时产生的力。根据支撑结构设计，支撑结构的不同区域的慢性外向力可能不同，宜

分别评价。参见附录 H 中的镍钛合金定义。

S.8 解剖结构相互作用

宜考虑器械与周围解剖结构的相互作用。宜考虑此类相互作用对器械和修复功能的短期和长期影响。

附录 T

(资料性附录)

关于输送系统设计评价的指导原则

T.1 总则

在本文中，将 ISO 25539-1 和 ISO 10555-1 用作定义输送系统设计评价要求的基础依据（参见参考文献[1][4]、[1][7]）。IEC 62366-1 的相关章节也可适用。对于电力输送系统，可适用于 IEC 60601-1 的要求（参见参考文献[1][9]）。制造商宜根据特定输送系统设计和输送路径（例如：经股、经心尖、经间隔、经肋间隙）的风险评估结果来定义所有适用的要求。

T.2 U.2 植入物与输送系统的相互作用

制造商宜根据使用说明书来评价植入物和输送系统之间的相互作用，以确保不会对植入物或输送系统造成损害。应宜评价下列各个方面（如适用）：

- 压握 / 装载和器械与输送系统的连接；
- 将器械装入输送鞘管；
- 在目标植入部位内定位 / 释放器械；
- 重新定位 / 重新收回器械（如适用），包括对器械或自体解剖结构的损伤；
- 从患者中取出输送系统；
- 带辅助装置的组件的尺寸兼容性。

T.3 器械装载 / 连接至输送系统

制造商宜定义有待评价的所有特定性能参数，以验证器械装载 / 连接至输送系统的一致性和可靠性。制造商宜证明可以按照使用说明书将植入式器械可靠装载 / 连接至输送系统，并达到随附的性能要求，例如：

- 器械与输送系统之间的连接强度；
- 器械或输送系统未损坏；
- 装载 / 压握直径；
- 装载 / 压握形状（均匀或不均匀）；
- 器械正确定位至输送系统；
- 移除力；
- 器械无菌性；
- 器械冲洗；
- 输送系统冲洗（排空）；
- 带辅助装置的组件的尺寸兼容性。

T.4 入路和释放能力

制造商宜证明器械和输送系统之间的连接宜足以允许：按照使用说明书，将器械安全、可重复和可靠输送至预期植入部位、从输送系统释放器械以及安全从患者移除输送系统。制造商宜定义有待评价的所有特定性能参数，以验证器械在预期植入部位的安全可靠释放，例如：

- 释放力（如适用）；
- 重新定位器械所需的所有相关力（如适用）；
- 抗弯曲 / 扭结性能；
- 粘合强度（拉伸和扭转）；
- 可扭转性；
- 可推送性；
- 可追踪性；
- 与解剖结构考虑因素的相容性（取决于输送路径）；
- 止血；
- 释放时间，包括任何流动限制或堵塞的时间，恢复流动的时间以及对装载 / 压握器械的影响；
- 带辅助装置的组件的尺寸兼容性；
- 球囊特征（如适用）；
- 充盈 / 卸压时间（如适用）；
- 植入物直径与球囊充盈压力之间的关系，包括与过度充盈和充盈不足相关的影响评估；
- 平均爆破压（如适用）；
- 额定爆破压（如适用）；
- 额定疲劳（如适用）。

附 录 U
(资料性附录)
瓣膜成形环的临床前体外性能评估

U.1 总则

制造商宜定义瓣膜成形环临床前体外性能的评估。

U.2 临床前体外性能评估的示例（如适用）

- 生物安全性；
- 材料性能；
- 器械耐久性；
- 磁共振兼容性；
- 模拟使用；
- 结构组件疲劳；
- 外观；
- 尺寸；
- 可视性；
- 耐腐蚀性能；
- 化学性能；
- 拉伸试验；
- 缝合脱出试验；
- 无菌；
- 细菌内毒素试验；
- 配套器械性能（释放性能）。

参 考 文 献

- [1] ISO 5840-1: 2015, Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses — Part 1: General requirements
- [2] ISO 5840-2: 2015, Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses — Part 2: Surgically implanted heart valve substitutes
- [3] YY/T 1449.3-2016 心血管植入物 人工心脏瓣膜 第3部分:经导管植入式人工心脏瓣膜(ISO 5840-3: 2013, IDT)
- [4] YY 0285.1-2017 血管内导管 一次性使用无菌导管 第1部分:通用要求(ISO 10555-1: 2013, MOD)
- [5] GB/T 16886.4-2003 医疗器械生物学评价 第4部分:与血液相互作用试验选择(ISO 10993-4:2002, IDT)
- [6] GB/T 19971-2005 医疗保健产品灭菌 术语(ISO/TS 11139: 2001, IDT)
- [7] YY/T 0663.1-2014 心血管植入物 血管内器械 第1部分:血管内假体(ISO 25539-1: 2003, IDT)
- [8] ISO/IEC Guide 51: 2014, Safety aspects — Guidelines for their inclusion in standards
- [9] IEC 60601-1, Medical electrical equipment — Part 1: General requirements for basic safety and essential performance
- [10] ANSI/AAMI HE75, Human factors engineering — Design of medical devices
- [11] ASTM F1830-97:2013, Standard practice for selection of blood for in vitro evaluation of blood pumps
- [12] Akins CW, Miller DC, Turina MI, et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135(4):732-8
- [13] Anderson RP. First publications from the society of thoracic surgeons national database, *Ann Thorac Surg*, 1994, vol. 57 (pg.6-7)
- [14] Baim DS et al. Medical device development: managing conflicts of interest encountered by physicians. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69:655-664
- [15] Chambers J, Ray S, Prendergast B, Graham T, Campbell B, Greenhalgh D, Petrou M, Tinkler J et al. Standards for heart valve surgery in a 'Heart Valve Centre of Excellence'. *Open Heart*. 2015; 2 doi: 10.1136/openhrt-2014-000216
- [16] Duerig, T.W., Tolomeo, D.E., and Wholey, M. An overview of superelastic stent design, *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2000; 9:235-246
- [17] Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New Criteria for Diagnosis of Infective Endocarditis: Utilization of Specific Echocardiographic Findings: Duke Endocarditis Service. *Am J Med*. 1994; 96:200-209
- [18] FDA Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff - Select Updates for Non-Clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems. 2015
- [19] Gangloff, R. P. "Environmental Cracking - Corrosion Fatigue", Chapter 18 in *Corrosion Tests and Standards - Application and Interpretation* 2nd edition, R. Baboian (editor) ASTM International (2005)

- [20] Kappetein AP, Head SJ, G  r  ux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(15):1438-1454
- [21] Kelly, R.G. "Pitting", Chapter 18 in *Corrosion Tests and Standards - Application and Interpretation*, 2nd edition, R. Baboian (editor) ASTM International (2005)
- [22] Laschinger JC, Ibrahim NG, Zuckerman BD et al Mitral Valve Academic Research Consortium consensus report: the U.S. Food and Drug Administration perspective. *Eur Heart J* 2015; 36:1849-1850
- [23] Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: A consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *J Am. Coll. Cardiol*. 2011; 57; 253-269
- [24] Lo B and Field MJ (Editors) *Conflicts of interest in biomedical research*. In *Conflict of Interest in Medical Research, Education and Practice*. Washington DC, The National Academies Press, 2009; 97-121
- [25] Magning, T. "Corrosion Fatigue Mechanisms in Metallic Materials", Chapter 13 in *Corrosion Mechanisms in Theory and Practice*, 2nd edition, P. Marcus (editor), Marcel Dekker (2002)
- [26] Mancia G et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007; 28(12):1462-536
- [27] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011; 123:2736-2747
- [28] Mosteller, RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987; 317:1098
- [29] Nashef, S.A., Roques F, Sharpies LD et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41(4): 734-45
- [30] Nihoyannopoulos, P., Fox, K., Fraser, A. and Pinto, F., 2007. EAE laboratory standards and accreditation. *European Journal of Echocardiography* 8(1), pp.80-87
- [31] Nishimura, R.A., et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(23):e521-643
- [32] Pizzi, M.N. et al. Improving the diagnosis of infective endocarditis in prosthetic valves and intracardiac devices with 18F-FDG-PET/ CT-Angiography: initial results at an infective endocarditis referral center. *Circulation* 2015; 132:1113-26
- [33] Safety Standards Series No. RS-G-1.5, *Radiological Protection for Medical Exposure to Ionizing Radiation, Safety Guide*. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2002
- [34] SCHMIDT P. Pediatric replacement heart valves: Proposed engineering and testing paradigm. Presented at the AdvaMed Pediatric Heart Valve Workshop: A new paradigm for obtaining marketing approval for pediatric sized prosthetic heart valves, Washington, DC, January 12, 2010
- [35] Silverman, D.C. "Types of Data", Chapter 2 in *Corrosion Tests and Standards - Application and Interpretation*, 2nd edition, R. Baboian (editor) ASTM International (2005)

[36] Stone GW, Adams DH, Abraham WT, et al. Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 1: Clinical Trial Design Principles: A Consensus Document From the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(3):278-307

[37] Stone GW, Adams DH, Abraham WT, et al. Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 2: Endpoint Definitions: A Consensus Document From the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(3):308-321

[38] Tommaso CL, Bolman RM, Feldman T et al. Multisociety (AATS, ACCF, SCAI, and STS) expert consensus statement: operator and institutional requirements for transcatheter valve repair and replacement. Part 1: transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:2028-42

[39] Tommaso, C.L., Fullerton, D.A., Feldman, T., Dean, et al. SCAI/AATS/ACC/STS operator and institutional requirements for transcatheter valve repair and replacement. Part II. Mitral valve. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2014; 84(4), pp.567-580

[40] Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33:2451-2496

[41] Yap J, Lim FY, Gao F et al. Correlation of the New York Heart Association classification and the 6-minute walk distance: a systematic review. *Clin Cardiol* 2015; 38(10): 621-8

[42] Yoganathan et al. A new paradigm for obtaining marketing approval for pediatric-sized prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146(4):879-886

[43] Zamorano JL, Bano LP, Bruce C et al. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Heart J* 2011; 32:2189-2214