

中华人民共和国国家标准

GB 12279.2—20XX

心血管植入物 人工心脏瓣膜 第2部分 外科植入式人工心脏瓣膜

Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses —

Part 2: Surgically implanted heart valve substitutes

(ISO 5840-2: 2015, IDT)

(征求意见稿)

201X-XX-XX 发布

201X-XX-XX 实施

国家市场监督管理总局
国家标准化管理委员会

发布

目 次

前言.....	II
引言.....	IV
1 范围.....	1
2 规范性引用文件.....	1
3 术语和定义.....	2
4 缩略语.....	5
5 基本要求.....	5
6 器械描述.....	5
7 设计验证测试和分析/设计确认.....	7
附录 A（资料性附录）人工心脏瓣膜的危害，相关失效模式和评价方法.....	22
附录 B（规范性附录）无瓣架或类似结构的瓣膜的顺应性腔体外测试程序.....	26
附录 C（规范性附录）临床前体内评价.....	28
附录 D（规范性附录）外科人工心脏瓣膜描述.....	31
附录 E（资料性附录）外科人工心脏瓣膜组件的示例.....	34
附录 F（资料性附录）流体动力学性能验证指导原则.....	39
附录 G（资料性附录）耐久性测试.....	49
附录 H（资料性附录）设计特定测试的示例.....	51
附录 I（资料性附录）疲劳评估.....	53
附录 J（资料性附录）评估临床数据的方法.....	59
参考文献.....	61

前 言

本文件按照GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》给出的规则起草。

本文件是GB 12279《心血管植入物 人工心脏瓣膜》的第2部分。GB 12279已经发布了以下部分：

——第1部分：通用要求；

——第2部分：外科植入式人工心脏瓣膜；

本文件代替GB 12297-2008《心血管植入物 人工心脏瓣膜》中的部分内容，未被代替的内容为外人工心脏瓣膜的通用要求，以上内容将纳入GB 12297的第1部分。与GB 12297-2008相比，除结构调整和编辑性改动外，主要技术变化如下：

- 增加了“缩略语”一章（见第4章）；
- 增加了“基本要求”一章（见第5章）；
- 增加了“器械描述”一章（见第6章）；
- 增加了“器械最低性能要求-主动脉瓣”表（见7.2.3表1）；
- 增加了“器械最低性能要求-二尖瓣”表（见7.2.3表2）；
- 修改了“器械耐久性评估”（见7.2.4.2,2008版的7）；
- 增加了“器械结构性组件疲劳评估”（见7.2.4.3）；
- 增加了“组件腐蚀评估”（见7.2.4.4）；
- 增加了“气蚀（机械瓣膜）”（见7.2.4.5）；
- 增加了“器械MRI安全性”（见7.2.5）；
- 增加了“附加植入设计评估要求”（见7.2.6）；
- 增加了“与特定设计相关的测试”（见7.2.7）；
- 增加了“模拟使用”（见7.2.8）；
- 增加了“人为因素/可用性评估”（见7.2.9）；
- 增加了“包装、标签和灭菌”（见6.2.3,2008版10）；
- 增加了资料性附录“人工心脏瓣膜的危害，相关失效模式和评价方法”（见附录A）；
- 增加了资料性附录“无瓣架或类似结构的瓣膜的顺应性腔体外测试程序”（见附录B）；
- 增加了资料性附录“临床前体内评价”（见附录C）；
- 修改了资料性附录“外科人工心脏瓣膜描述”（见附录D,2008版附录F）；
- 修改了资料性附录“外科人工心脏瓣膜组件的示例”（见附录E,2008版附录E）；
- 增加了资料性附录“流体力学性能验证指导原则”（见附录F）；
- 增加了资料性附录“耐久性测试”（见附录G）；
- 增加了资料性附录“设计特定测试的示例”（见附录H）；
- 增加了资料性附录“疲劳测试”（见附录I）；
- 增加了资料性附录“临床数据评估方法”（见附录J）。

本文件使用翻译法等同采用ISO 5840-2:2015《心血管植入物 人工心脏瓣膜 第2部分外科植入式人工心脏瓣膜》。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件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归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：

引 言

本文件是为外科植入式人工心脏瓣膜制定，规定了体外试验的类型，临床前体内评估和临床评估，以及所有体外试验、临床前体内评估和临床评估的报告，器械的标记和包装。目的是明确产品上市前所需的程序，并能迅速识别及管理后续问题。

本文件与 GB 12279.1 结合使用。

心血管植入物 人工心脏瓣膜

第2部分 外科植入式人工心脏瓣膜

1 范围

本文件规定了外科人工心脏瓣膜的操作条件和性能要求。对于新开发的外科人工心脏瓣膜，如免缝合，如果适用于特殊器械设计，应满足本文件和 YY/T1449.3 的相关要求，并且基于风险分析的结果。

本文件适用于通常在体外循环下，采用直接可视化方法植入人体的人工心脏瓣膜。本文件适用于新开发的和改良的人工心脏瓣膜，也适用于植入和确定植入人工心脏瓣膜合适尺寸所需的辅件、包装和标签。本文件不适用于设计用于植入人工心脏或心脏辅助器械的人工心脏瓣膜。本文件不适用于同种异体瓣膜。

本文件描述了通过风险管理来验证/确认人工心脏瓣膜的设计和制造的方法。本文件描述了通过风险评估选择适当的验证/确认试验和方法。这些试验方法包括人工心脏瓣膜及其材料、组件的物理，化学，生物及机械性能测试，还包括人工心脏瓣膜成品的临床前体内评价和临床评价。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB 12279.1 心血管植入物 人工心脏瓣膜 第1部分 通用要求

GB/T 16886.1 医疗器械生物学评价第1部分：风险管理过程中的评价与试验（GB/T 16886.1-2011，ISO10993-1：2009，IDT）

GB/T 16886.2 医疗器械生物学评价第2部分：动物福利要求（GB/T 16886.2-2011，ISO 10993-2：2006，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 医疗器械临床调查（YY/T 0297-1997，ISO 14155：96，IDT）

YY/T 0316 医疗器械风险管理对医疗器械的应用 (YY/T 0316-2016, ISO 14971: 2007, IDT)

YY/T 0771 (所有部分) 动物源医疗器械 (ISO 22442-2 (all parts), IDT)

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)

IEC 60651 脉冲声级计建议 出版物179 A

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

累积发生率 cumulative incidence

用来描述除死亡外的事件随时间发生概率的统计方法, 不包括死亡事件。

注: 累积发生率又名“实际的”分析 (“actual” analysis)。

3.2

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: 次/min。

3.3

内瓣口直径 internal orifice diameter

血流通过外科人工心脏瓣膜最小直径的数值显示。

注: 见图1。

3.4

环内缝合环 intra-annular sewing ring

设计用于将外科人工心脏瓣膜全部或大部分固定在患者组织环内的缝合环。

注: 同时见3.3, 3.11和3.13。

注: 见图1。

基于再手术、尸检或心内膜炎Duke标准的与人工心脏瓣膜相关的任何感染。

注：见引用16。

3.9

结构性瓣膜退化structural valve deterioration

人工心脏瓣膜自身结构异常导致功能变化引起的狭窄或返流。

注：本条不包括人工心脏瓣膜的感染或血栓，但包括瓣膜本身改变，如磨损、疲劳失效、应力破裂、瓣叶脱落、瓣膜组件间的缝合线破裂、钙化、气蚀、瓣叶撕裂和瓣架变形。

3.10

支撑结构support structure

支撑瓣阀的人工心脏瓣膜的部件。

如：支架、框架、外壳。

3.11

环上缝合环supra-annular sewing ring

设计用于将瓣膜完全固定在患者组织环上方的缝合环。

注：见图1。

3.12

血栓栓塞thromboembolism

在即刻围术期后发生的血栓，与感染无关，可能由于神经学事件或非脑栓塞事件引起。

3.13

组织环直径 tissue annulus diameter

TAD

在病人的瓣膜环中，最小血流区域的直径，以毫米表示。

3.14

瓣膜尺寸 valve size

制造商指定的外科人工心脏瓣膜的尺寸，它指明预期植入外科人工心脏瓣膜的病人组织环直径(TAD mm)（即TAD=指定的瓣膜尺寸）。

注：该条款考虑了制造商推荐的植入位置，其与环和缝合工艺有关。

3.15

瓣膜血栓 valve thrombosis

非感染引起的血栓附在或靠近手术瓣膜，阻塞部分血流通道，影响瓣膜功能，或者因为太大需要进行治疗。

注：见引用14。

4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

EOA	有效瓣口面积
CFD	计算流体动力学
FEA	有限元分析
IFU	使用说明书
OPC	客观性能标准

5 基本要求

制造商须确认在产品的整个生命周期内都具备满足临床使用的性能。

6 器械描述

6.1 预期使用

制造商应说明可接受治疗的生理条件、预期的患者人群、潜在的不良事件以及相关声明。

6.2 设计输入

6.2.1 操作规范

制造商应定义器械的操作规范，包括操作原理，预期的器械运输/贮存条件，器械预期寿命，货架寿命，以及器械预期使用的生理环境。制造商应规定所有与尺寸相关的参数以便医生准确地选择合适的植入型号。GB 12279.1中表1和表2分别定义了正常的和病理的成人患者群体的各项生理参数。

注：见GB12279.1，附录E。

6.2.2 性能规范

6.2.2.1

制造商应建立（例如，定义、文件化和实施）器械的临床性能要求和满足预期用途、器械声明的器械性能规范。下述外科人工心脏瓣膜的预期临床和器械性能特征描述了外科人工心脏瓣膜的安全有效性。

注：创新器械，参见YY/T1449.3-2016相关内容。

6.2.2.2

规范应至少包括以下性能特征：

- a) 允许血液前向流动，可伴有可接受的较小平均压差；
- b) 防止血液反向流动，可伴有可接受的少量返流；
- c) 抗脱落的能力；
- d) 抗溶血的能力；
- e) 抗血栓形成的能力；
- f) 生物相容性；
- g) 与体内诊断技术相兼容；
- h) 在目标患者人群体内可输送和植入；
- i) 在目标植入部位确保有效固定的能力；
- j) 可接受的噪音水平；
- k) 可重现性；
- l) 在器械的预期寿命内保持结构和功能完整性的能力；
- m) 在植入前，瓣膜系统在其规定的货架寿命内保持其功能和无菌的能力；

6.2.3 包装，标记和灭菌

外科人工心脏瓣膜应满足GB 12279.1附录B、附录C和附录D中分别对包装、标记和灭菌的要求。

6.3 设计输出

6.3.1 总则

制造商应建立（例如，定义、文件化和实施）一个完整的外科人工心脏瓣膜系统的规范，包括组件和组装规范、辅件、包装和标记。附录E列出了可用于描述不同瓣膜型号的部件和术语。

6.4 设计转换（制造验证/确认）

6.4.1

制造商应输出一个识别制造过程操作和检验点的流程图。流程图应指出所有组件和重要加工材料的输入。

6.4.2

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。风险管理文件应对所需的验证活动进行识别并说明其合理性，以说明所选过程范围的可接受性。

6.4.3

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，并对确认结果文件化。

注：见YY/T 0287。

6.5 风险管理

制造商应按照YY/T 0316定义和实施风险管理程序。

附录A列举了针对外科人工心脏瓣膜置换的潜在危害，这些危害可作为风险分析的基础。

7 设计验证测试和分析/设计确认

7.1 一般要求

制造商应进行验证测试以证明按照器械规范生产出符合设计规范的外科人工心脏瓣膜（设计输出满足设计输入）。制造商应建立与风险分析中识别出的危害相关的测试。测试方案应明确测试目的，设置，测试设备（规格、校准等），测试条件（器械在体内操作条件的合理性和适宜性），可接受准则和测试样品数量。

注：见ISO 16061。

对于创新的外科人工心脏瓣膜（如无缝合），如果适用于特殊器械设计，基于风险分析的结果，应满足本文件和YY/T1449.3-2016的必要要求。

7.2 体外评估

7.2.1 测试条件、样品选择和报告要求

7.2.1.1 测试条件和样品选择

测试样品应尽可能代表供应临床使用的成品，适当时，包括根据所有制造程序和使用说明书的规定进行允许的最大灭菌次数的灭菌、化学处理过程、老化。测试样品与成品之间的任何偏离均需进行合理性说明。

选择用于测试的样品应充分代表植入物所有尺寸范围。对于一些特殊的测试，不需要覆盖所有尺寸，但应至少包括最小，中等和最大尺寸，应提供器械尺寸选择的原理。

对于所有的测试，应根据特定的测试目的说明样本量的合理性见（GB 12279.1，附录F）。取样应确保在器械制造过程中预期变化的充分代表性。在此定义在每个测试方法中包括了有关取样和样品处理的附加推荐方法，如适用。

在测试方式使用到模拟体内条件时，应考虑GB 12279.1表1和表2给出的针对成年人群的操作环境。关于儿科人群的建议测试条件指导原则参见GB 12279.1附录E。适用时，应使用等渗盐水、血液或等同血液的液体等测试液进行测试，这些液体的物理性能（例如，比重，工作温度下的粘度）适用于当前的测试。应说明所用测试液的合理性。适当时应在预期的操作温度下进行测试。

应对验证测试的方法进行适当的确认。参考GB/T 27025的适用部分。

7.2.1.2 报告要求

每份测试报告至少应包括：

- a) 测试原理；
- b) 测试样品的识别和描述（例如，批号）；
- c) 参照瓣膜的识别和描述；
- d) 测试样本量，和样品尺寸选择的原理；
- e) 测试方法的详细描述，包括测量精度和测试系统的可重复性；
- f) 验证符合适当的质量保证标准（例如，良好实验室操作规范（GLP））；

g) 测试结果和结论。

可使用统计程序（如 GB 12279.1 附录 F 中的描述）协助数据分析。

7.2.2 材料性能评估

7.2.2.1 总则

通过风险评估，根据外科人工心脏瓣膜的特定设计应用，对其性能进行评估。应符合 YY/T 0640 和 ISO 16061 中关于材料的要求。针对特定材料应进行附加测试以确定在设计中使用该材料的适宜性。

7.2.2.2 生物安全性

外科人工心脏瓣膜材料和组件的生物相容性应参照 GB/T 16886.1。记录在风险管理文档中的试验方案应包括足够合理的生物安全性评估项目，及其充分性的说明。该文件应包括用于补充信息的生物安全性测试的理由，以及省略 GB/T 16886.1 中要求的但未执行的测试的理由。在生物安全性评估的危害识别阶段，应获取充分的信息识别毒理学风险和对相关血液学性能的潜在影响。凡已确定的对重要临床效果的潜在危害，其毒理学风险应通过相关数据进行评估，如作用方式，剂量反应，暴露水平，生化相互作用和毒代动力学的的数据。

对于使用动物组织或其衍生物的外科人工心脏瓣膜，应根据 YY/T 0771 系列标准对这些使用的材料的风险进行评价。

7.2.2.3 材料和机械性能测试

组成外科人工心脏瓣膜的所有组成材料材料性能应根据其特定设计进行评价。可参考相关科学引用文献或以往类似器械的表征数据；然而，应说明用于外科人工心脏瓣膜的文献数据的适用性。

适当时，应在加工的各个阶段描述机械性能。应评价可能影响器械或组件性能或耐久性的环境条件，并记录在测试方案中（例如，货架寿命测试）。GB 12279.1 附录 G 根据材料等级和组件提供了潜在相关的物理、机械和化学方面的性能要求。GB 12279.1 附录 H 提供了可能适用于材料和组件测试的标准。GB 12279.1 附录 I 提供了原材料和处理后材料其机械性能表征方面的指南。GB 12279.1 附录 J 提供了腐蚀评估方面的指南。

7.2.3 器械流体动力学性能评估

应进行流体动力学测试，以提供外科人工心脏瓣膜流体动力学性能方面的信息、在心脏负荷条件下瓣膜性能指标和潜在的导致血流停滞和损伤方面的性能指标。

附录 F 提供了进行流体动力学测试和相关报告的指导原则。

应在最小、中等、最大三种尺寸中每种选择三个外科人工心脏瓣膜进行测试，且每种尺寸至少有 1 个参照瓣膜。对于器械制造时的预期变化，可能需要更大尺寸样本以确保足够代表性。

体内测试结果应符合或超过表2提供的最低性能要求，该结果可作为瓣膜尺寸函数。最低性能要求对应的脉动流条件：心率=70次/min，模拟心输出量=5.0 L/min，心脏收缩期百分比=35%，正常血压条件。最低性能要求是基于已发表的科学文献中的数值。表1和表2的数值适用于新的或修复后的人工心脏瓣膜，这些数值在ISO 5840:2005以前版本中没有临床证明或评估。由脉冲复制器提供的血液动力学波形应合理的模拟GB 12279.1中图3的生理条件。

表1 — 器械最低性能要求，主动脉瓣

参数	瓣膜尺寸 (mm)							
	17	19	21	23	25	27	29	31
EOA (cm ²) ≥	0.70	0.85	1.05	1.25	1.45	1.70	1.95	2.25
总返流百分比 (%，占前向流量) ≤	10	10	10	10	15	15	20	20

表2 — 器械最低性能要求，二尖瓣

参数	瓣膜尺寸 (mm)					
	23	25	27	29	31	33
EOA (cm ²) ≥	1.05	1.25	1.45	1.65	1.90	2.15
总返流百分比 (%，占前向流量) ≤	15	15	15	20	20	20

总返流百分比应包括关闭量，瓣口泄漏量和瓣周泄漏量。

$$EOA = \frac{q_{V_{RMS}}}{51.6 * \sqrt{\frac{\Delta P}{\rho}}}$$

式中：

EOA——有效瓣口面积 (cm²)；

q_{V_{RMS}}——正压差期间的前向流 (ml/s) 均方根；

Δ p——平均压差 (在正压差期间所测) (mmHg)；

ρ ——测试液的密度 (g/cm^3)。

注1：该公式源于伯努利方程的简化版，因此有局限性。系数 (51.6) 不是无量纲量；因此该方程仅在所列单位有效。

注2：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差周期，在与表 1 和表 2 的参考值进行对比时才能提供具有重复性和一致性的结果。一般认为这种方法并不等同于临床上采用的 EOA 计算方法。见 GB 12279.1 图 2。

注3：使用 q_{Vrms} 的基本原理是瞬时压差和瞬时流速的平方成正比，且所需的数据是平均压差。

注4：参照 [20], [17], [21]

7.2.4 结构性能评估

7.2.4.1 总则

应评估外科人工心脏瓣膜承受负载和/或变形的能力，以评价与潜在的结构失效模式相关的风险。

7.2.4.2 器械耐久性评估

应评估外科人工心脏瓣膜的耐久性以评估器械在合理寿命期内的持续功能。除非特定器械上明确标示着器械期望的体内寿命，需保证刚性外科人工心脏瓣膜在体外至少 400×10^6 次测试周期后仍保持其功能，柔性外科人工心脏瓣膜在体外至少 200×10^6 次测试周期后仍保持其功能。对于没有临床应用史的柔性外科人工心脏瓣膜，应考虑 200×10^6 次以上的循环周期，若不进行 200×10^6 次以上的测试，需进行有科学根据的说明。如果特定器械上明确标示着期望的体内器械寿命，应进行耐久性测试以支持标签所示寿命。应对大、中、小尺寸，每个尺寸至少选取 3 个外科人工心脏瓣膜进行测试。对于创新性/新材料或非传统设计样品，基于风险评估可能需要选取更大样本量。对于所测的每个尺寸的瓣膜，同尺寸的参考瓣膜应在相同条件下进行测试。

应在与 GB 12279.1 表 1 或表 2 中规定的正常血压条件一致的压差下进行测试。关于儿科人群测试条件的指导原则参见 GB 12279.1 附录 E。至少 95% 的循环要达到通过闭合瓣膜的定义目标压差峰值。每个测试瓣膜在每个循环中至少有 5% 的时间里所受压差是等于或大于表 1、表 2 和附录 E 中定义的压差。如果设计相同的外科人工心脏瓣膜预期植入到多个瓣膜位置中，测试应包括定义在最差瓣膜位置的压差条件。

用于加速试验的循环速率应说明其合理性。当选择和说明循环速率的合理性时，应考虑与速率有关的材料的行为。

在测试期间，测试瓣膜应经历正常血压条件下（见 GB 12279.1，表 1 和表 2）瓣膜的完整运动。瓣膜在进行耐久性测试周期中应以一定频率定期进行观察（如每天或每周）。对于柔性外科人工心脏瓣膜而言，应至少每 5 千万次循环进行一次评估，刚性外科人工心脏瓣膜至少每 1 亿次循环进行一次评估。在测

试前、测试中既定的检验间隔和测试完成时，应分别对心脏瓣膜的外观和流体动力学性能进行评价和记录。

耐久性评估应从观察到的损伤、损伤程度和识别的损伤通过/失败的准则等方面的描述来考察。耐久性测试设定的参数应通过使用适当的参照瓣膜进行验证。需要考虑的失效模式及其通过/失败的准则应基于风险分析评估来确定。

应识别到与结构瓣膜退化相关的潜在失效模式。另外附录G提供了关于耐久性测试的指导原则，包括动态失效模式评价。

7.2.4.3 器械结构性组件疲劳评估

应评估外科人工心脏瓣膜支撑结构的疲劳性能。除非特定器械的标记明确标示了明确的体内器械寿命，否则应进行测试说明合理的保证支撑结构经受至少 400×10^6 次测试周期保持其功能。如果特定器械上明确标示器械在体内的预期寿命，应进行测试支持标记所示。制造商应根据风险评估结果说明疲劳测试失效准则的合理性。

制造商应识别并合理说明所采用的体内载荷情况和环境条件的适宜性。疲劳测试和分析采用的条件应至少与GB 12279.1表1和表2所列中度高血压条件以及其他相关体内负载条件一致。关于儿科人群的建议测试条件的指导原则参见GB 12279.1附录E。另外，应详细说明在瓣膜关闭过程中，由瓣叶/瓣阀动态变化而导致的应力/应变的变化。

测试样品应尽可能代表供应临床使用的成品，包括根据所有生产过程和使用说明书的规定进行推荐最大灭菌次数的灭菌，化学处理，老化，以及任何根据生产过程和使用规范中的操作步骤。器械应在预期的操作温度和环境条件下测试。

经确认有效的植入物结构组件的应力/应变分析应在模拟的体内条件下在所有的结构组件上进行。应考虑来自所有瓣膜组件的负载。例如，在只有支撑结构需要被分析时，为了模拟体内载荷的真实情况，有必要分析瓣叶/瓣阀闭合动态的运动过程对支撑结构所造成的载荷。任何应力分析中都应对每种材料采用一种适当的经过验证的本征模型，包括随时间变化、随温度变化和/或非线性的模型。

应在模拟体内条件下进行结构组件的疲劳表征和寿命评估以评价与疲劳有关的失效模式的风险。制造商应确定并合理说明采用的疲劳评估方法和有关的表征技术以最优地确定适合特定材料和瓣膜/组件设计的结构寿命。附录G和附录I提供了建议的指导原则。

7.2.4.4 组件腐蚀评估

应评估构成外科人工心脏瓣膜的所有组件材料的耐腐蚀性。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，应使用成品组件对耐腐蚀性进行表征。GB 12279.1附录J提供了关于耐腐蚀表征的指导原则。

制造商应提供样品选择的原理并合理说明在测试和理论评估过程中已考虑腐蚀机理和条件。

7.2.4.5 气蚀（机械瓣膜）

应考虑对刚性瓣膜在瓣膜关闭过程中，由于形成气泡而导致气蚀的潜在性进行评估。气蚀危害评估应在临床前体内研究和模拟长期体外研究中进行（例如耐久性测试）。体外气蚀评估应使用最小和最大尺寸的瓣膜，根据观察到的损伤以及与相应参照瓣膜相比的损伤程度来进行。

7.2.5 器械 MRI 安全性

制造商应根据YY/T 0987.1、YY/T 0987.2、YY/T 0987.3、YY/T 0987.4、YY/T 0987.5来评价植入物在使用MRI时的安全性和兼容性。

7.2.6 附加植入设计评估要求

对于需要输送系统植入的创新型外科人工心脏瓣膜，“参阅YY/T1449.3适用部分。制造商应基于特殊器械设计风险评估结果定义所有适用要求。

7.2.7 与特定设计相关的测试

为了评价可能与耐久性或组件疲劳无关的风险评估识别出的失效模式，需要进行与特定设计相关的测试。在一些情况下，该测试可能会对组件或瓣膜的整体结构寿命产生直接影响而可能需要附加测试。

附录H给出了一些特定设计测试的例子。

7.2.8 模拟使用

应使用模拟预期使用条件的模型来评价外科人工心脏瓣膜在预期使用部位安全、一致和准确释放的能力。评价应包括外科心脏瓣膜的所有组件。该模型应考虑预期患者人群的预期植入部位、温度影响等方面的解剖学变化。应提供模拟使用模型关键参数的合理说明。

7.2.9 人为因素/可用性评估

模拟使用应作为根据IEC 62366进行的可用性评估（或可用性测试）的一部分。可用性评估的主要目的是确认器械的预期用户可安全有效地将器械植入患者体内。可用性评估的性能测定应基于对使用错误的分析结果。评估应主要关注用于植入手术的器械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。

7.3 临床前体内评价

7.3.1 总体要求

应进行系统的临床前体内试验来详细说明外科人工心脏瓣膜的安全和性能。临床前体内试验的设计方案应基于风险管理评估。该程序可能涉及不同动物物种的使用和不同植入持续时间以详细说明风险管理评估中识别的关键问题。

对临床证据充分的外科人工心脏瓣膜的微小设计修改，制造商应说明省略动物实验评价的合理性。

临床前体内评价：

- a) 与体外评估一起，反映外科人工心脏瓣膜的血流动力学性能；
- b) 评估外科人工心脏瓣膜及其附件（如有）的手术操作特性；
- c) 评估外科人工心脏瓣膜的生物学反应。应考虑但不限于以下与评估中特定外科人工心脏瓣膜相关的项目：
 - 1) 愈合特性（血管翳形成、组织增生）；
 - 2) 溶血；
 - 3) 血栓形成；
 - 4) 来自人工心脏瓣膜材料的栓塞；
 - 5) 生物学反应（例如，发炎，排异等）；
 - 6) 钙化（柔性瓣膜）；
 - 7) 声学特征（机械瓣膜），如果制造商有特定噪音要求；
 - 8) 结构性和/或非结构性功能障碍；
 - 9) 气蚀（刚性瓣膜）
- d) 尽可能模拟预期临床使用的成品条件，包括经受推荐的最大推荐灭菌次数；
- e) 将外科人工心脏瓣膜放在所有预期使用位置（例如，主动脉、二尖瓣等）上进行评价；
- f) 对照组应与试验组有同等的尺寸，并在完全相同的测试条件下进行试验；
- g) 尽可能模拟植入技术来放置对照组和试验组外科人工心脏瓣膜（如缝合技术和定位）；
- h) 由有相关经验和知识的试验机构来执行；
- i) 动物福利符合 GB/T 16886.2 要求。

7.3.2 方法

7.3.2.1 一般要求

附录C中提供了临床前体内评价的实施指南和一系列可用于解释相关问题的测试。这些研究的目的在于尽可能模拟外科人工心脏瓣膜的临床使用和血流动力学性能。一般认为瓣膜植入后出现的并发症可能归因于植入的瓣膜和瓣膜植入的环境，或它们之间的相互影响。因此，应仔细分析并解释瓣膜植入过程中或植入后发生的临床不良事件，以尽可能识别不良事件的原因。

研究者宜尽可能控制实验变量（例如，动物物种、性别及年龄）。试验外科人工心脏瓣膜应在预期临床使用的解剖学位置做长期的评估。发生围手术期并发症（如心内膜炎）的动物可被剔除出实验动物组，但其信息应写入报告。

应基于风险分析，充分说明试验组和对照组外科人工心脏瓣膜植入试验的动物数量的合理性。

对于长期试验，应根据实验研究的参数详细说明动物观察期限的合理性。应适当说明每项试验方案的观察期的合理性，但不应少于90天。

尸检时应进行大体检查、放射检查及组织学检查，关注器械完整性和器械相关病理学反应。试验数据应包括所有进入实验的动物信息。

评估应至少包括以下方面：

- a) 涉及到外科人工心脏瓣膜和/或主要器官的任何可检测到的病理学影响，包括但不限于：植入后形态或结构组件的变化；血栓栓塞现象；血管翳形成和炎症反应；
- b) 所有大体或显微或放射图像可检测到的外科人工心脏瓣膜结构性改变（例如，损伤，支撑结构断裂，材料降解，形态或尺寸变化）；
- c) 在术前、观察期期间选取适当间隔点及在终点时进行多次血液分析，以评价溶血、血常规和临床血生化参数；
- d) 植入特征，包括但不限于易用性、操作特征和尺寸测量技术；
- e) 评价在某个心输出量范围内（例如， $2.5\sim 6\text{ L/min/m}^2$ ）的血流动力学性能；
- f) 临床不良事件（例如，心肌梗死，严重心律失常，感染）；
- g) 任何其他系统或手术相关的并发症或事件。

7.3.3 测试报告

实验室应出具实验报告，该报告应包括实验数据的总结评估和完整的研究方案。临床前体内评价的所有数据必须并入一份综合试验报告中。报告应包括附录C中描述的试验结果。

测试报告应包括以下方面：

- a) 在手术中使用的每个瓣膜的识别（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和使用该模型的原因。每只动物的术前评估应包括动物健康状况记录、性别、体重和年龄；
- c) 描述手术过程，包括植入技术，外科人工心脏瓣膜定位方向，瓣膜位置，和手术并发症；
- d) 描述每只动物术前术后的临床过程，包括临床观察，用药及处理临床不良事件的干预措施。描述使用的抗凝或抗血小板药物、治疗方案及治疗性的监护方法；
- e) 任何与方案的重大偏离或修正及其意义；
- 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外科人工心脏瓣膜植入和动物护理经验的信息；
- g) 数据的解释说明包括试验组和对照组动物结果的对比，以及外科人工心脏瓣膜临床安全性和使用性能相关的建议；
- h) 病理学家出具的研究报告，包括大体和放射检查以及每个取出的外科人工心脏瓣膜的组织病理学结果；
- i) 每只入组动物的详细尸检报告。报告应包括全身评价，以及可能由外科人工心脏瓣膜引起的结果（如血栓栓塞）。

测试报告的更多细节取决于定义的测试方案。

附录 C 给出了试验报告组成指南。

7.4 临床调查

7.4.1 总则

对于新的外科植入式人工心脏瓣膜设计，按照本文件应开展前瞻性临床研究。对于已存在的先前批准的瓣膜变更应基于评价变更风险分析来进行临床调查。临床调查应针对影响器械安全性和/或性能的结构变更来进行（例如，接触材料的血液改变，改变流动特征或血液动力学的设计变更，影响瓣膜机械性能的改变）。这些类型的改变一向影响着瓣膜临床安全性。如果经判断，不进行临床研究，在风险管理文件中应说明原因。临床调查应按照YY/T 0297进行。

在人体正常使用条件下获得外科人工心脏瓣膜安全性和性能数据，副作用和相关的风险应文档化。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，每位患者都有适用于器械及其预期用途的随访跟进。临床数据应提供可接受的性能和安全性的基本证据（例如，无不可接受的风险）。

研究方案应详细说明主要和次要研究终点，以及与研究有关的不良事件。适当时，对研究结果中不良事件的定义应与以往对心脏瓣膜临床研究中使用的定义一致。研究方案应包括数据分析和试验成功的准则。

制造商负责确保适当信息的收集。设计应与方案目的一致。对于给定的研究，每家研究机构和研究者对数据收集的方式应相同。方案应确保研究目的与入选/排除标准的一致性。

应尽可能采取措施减少研究中的偏差，推荐使用独立的临床事件评审委员会根据预设的准则对临床事件进行分类，同时推荐使用核心实验室测量临床结果变量，以减少偏倚和由不同观察者造成的差异。

为保障患者安全，不良事件的评审及回顾应该定期进行。对上市前临床研究，安全性数据监察及不良事件评审应由独立的委员会执行。委员会中包含有资质的专家成员。应该建立安全性监察的准则。

7.4.2 统计学注意事项

研究设计可能取决评估目的而发生改变（上市前或上市后），附录J描述了临床数据形式统计学评价方法。

7.4.3 受试者和研究者的分布

临床试验设计应包括足够的受试者、临床医师和研究机构以合理代表预期患者和患者人群，从而提供普适性结果。如果器械是打算销往不同患者人群和/或不同地理位置，且临床研究不能覆盖，应考虑附加临床研究。方案应明确计划的临床试验机构数量（包括地理分布），最大受试者人数，以及各机构最多/最少的研究者数量，并提供依据。

7.4.4 样本量

宜有充足的样本量以评估外科人工心脏瓣膜的临床性能和量化相关的风险。在每个瓣膜位置最少要150名患者。当适用于研究目的时，宜采用标准统计学方法，结合预先设定的1类错误率、统计功效、以及检测到的有效样本量来计算最小样本量。

7.4.5 入选准则

应明确建立入排标准。应规定目标人群（例如，器械适用人群）和可参与试验的人群（例如，入组人群），并合理说明两组人群之间的显著差异。研究宜仅包括自愿并能够参与随访的患者。

7.4.6 研究持续时间

方案应规定研究的持续时间。临床研究应进行到每种类型瓣膜的接收者随访至少一年为止，对于每种类型瓣膜（如主动脉或二尖瓣）随访至少需要400患者年。所有的植入都应分析，包括那些1年内死亡和来自入组数低于最小值的中心的人群。

方案应规定研究的持续时间，包括合适的随访间隔和附录J考虑的最小的患者年。持续时间取决于风险评估、预期应用和器械变更类型（如相关）。

7.4.7 临床数据要求

7.4.7.1 总则

应按照YY/T 0297的要求记录所有患者的临床数据，包括不良事件。对于参与机构而言临床研究方案的重点应是相同的，例如，病人的入排标准和数据收集要求。

如适用，临床方案中识别的不良事件定义应始终如一，并且与多数适用出版指南一致，例如，报告心脏瓣膜植入后死亡率和发病率的指南。（见参考[14]）。

研究方案应包括取出物的病理学方案，方案有将植入瓣膜取出交还制造商或独立实验室进行评估的详细操作说明。可行时，取出器械应进行适当的功能性、成像和组织病理学研究。

应收集下面给定的数据，或合理说明不进行收集的理由。

7.4.7.2 基线数据

- a) 人口学特性（例如，年龄、性别、人种/种族）；
- b) 基线信息（例如，体重、身高、血压）；
- c) 患者的合并症和并存病情（例如，肝、肾、肺的疾病，药物滥用，吸烟史、糖尿病，高血压，癌症史、心内膜炎病史）；
- d) 诊断（例如，瓣膜病变及病因，包含钙化程度）和并存其他心血管疾病（例如，充血性心力衰竭，心肌病，外周血管疾病，动脉瘤，冠状动脉疾病，心律失常，既往心肌梗死，既往血栓栓塞史）；
- e) 功能状态（纽约心脏病协会（NYHA）心功能分级）。应考虑生活质量指数或运动耐受测试；
- f) 临床风险等级及其组件[例如美国胸外科医师协会风险等级或欧洲心脏手术风险评估II]
- g) 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）、瓣环成形术（位置）、以往接受的心脏瓣膜植入（位置）、外周血管干预；
- h) 超声心动和其他能提供心脏血流动力学、几何构型和功能信息的成像数据。
- i) 依据中心的标准操作，能够获取患者风险因素的最近一次血液研究。

7.4.7.3 围手术期数据

- a) 与原诊断的任何差异；
- b) 伴随的其他介入术或外科手术；
- c) 手术日期；
- d) 外科人工心脏瓣膜种类，型号，规格（按标记），和序列号；
- e) 病人组织环直径和其确定方法；
- f) 植入方法（例如胸骨切开术，小切口胸骨切开术，开胸术，和小切口开胸术）；
- g) 手术详情（例如体外循环时间，主动脉阻断时间，心肌保护方式）和麻醉方式；
- h) 缝合技术，如适用；
- i) 保留所有的或部分（明确规定）自体主动脉/二尖瓣膜结构（例如保留二尖瓣瓣下结构）；
- j) 植入部位（例如，主动脉或二尖瓣），外科人工心脏瓣膜与周边组织瓣环的位置关系（例如，环上或环内），器械（瓣阀/瓣叶）方向；
- k) 可视化方式（例如直接或间接）；
- l) 植入出现故障失效，如适用；
- m) 特定计划或无计划治疗/介入（例如心脏复律，肾脏支撑，静脉输血）；
- n) 通过超声心动检查和/或其他相关成像进行血流动力学检查（参考 GB12279.1，附录 K）。

7.4.7.4 术后早期和随访数据

应在植入外科人工心脏瓣膜后30天、三到六个月之间至少某一特定时间点、一年、其后每年一次收集术后早期和随访数据，直到研究结束。以下评价应在所有的随访评估中进行，除非通过充分的风险分析能证明减少随访次数的合理性。根据试验的设计可适当增加数据收集次数和随访时间点。

应收集以下数据，或提供不收集的合理说明：

- a) 随访日期和场所（例如办公室，诊所或医院）；
- b) 功能状态（纽约心脏病协会（NYHA）心功能分级）。应考虑生活质量指数或运动耐受测试；
- c) 术中或出院前酌情开展超声心动检查和/或其他相关成像与血流动力学评价，如果怀疑瓣膜有功能障碍，开展经食道超声心动检查；
- d) 适量的包括溶血试验的血液研究；

- e) 抗凝血药或抗血小板药物治疗状态；
- f) 根据参考文献[14]发生的相关不良事件；
- g) 心率，传导状态，和节律（12导联 EKG）；
- h) 再手术报告，如适用；
- i) 特定计划或无计划治疗/介入（例如院内再入院，心脏复律，肾脏支持，静脉输血）；
- j) 取出物分析，可行时，应对取出的外科人工瓣膜进行适当的功能性、成像和组织病理学研究；
- k) 死亡日期和原因，如适用；
- l) 尸检报告（如进行了尸检）。

注：可行时，推荐利用尸检记录分析与器械相关的死亡，并确保不良事件的正确分类。

7.4.8 临床调查报告

7.4.8.1 总则

临床调查报告应符合YY/T 0297的要求。报告应包括调查者姓名和单位，7.4.7.1要求收集的数据，并且对至少以下方面进行分析：

- a) 人口统计特征（包括年龄、性别、人种/种族）；
- b) 患者的合并症（例如，瓣膜和共存疾病的术前诊断，术中诊断）；
- c) 植入手术和技术，植入位置，方式，型号，瓣膜尺寸，患者组织环直径，相对于瓣环的外科人工心脏瓣膜的位置，瓣膜/瓣叶方向；
- d) 术前与术后的 NYHA 心功能分级对比；
- e) 随访方式和完整性；
- f) 术前与术后血流动力学和血液研究结果对比；
- g) 研究方案中定义的不良事件；
- h) 死亡和/或瓣膜取出体概述。

7.4.8.2 分析和报告

报告方法应符合参考文献[14]。

临床调查报告应包括：

- a) 早期的不良事件应用术后 30 天内，发生不良事件的患者百分比表示。应提供计算发生率的分子和分母；
- b) 线性发生率应用于晚期不良事件，如适用可采取其他的统计模型。晚期不良事件是指植入 31 天或之后的事件；
- c) 生存率及无不良事件发生率分析采用的是精算法（如 Kaplan-Meier），累计发生率法或两者并用。

注：在特定时间的不良事件发生率，采用Greenwood算法或其他有效的统计方法来算标准误差。采用标准统计方法来计算风险比。

d) 特定分析应包括：

- 1) 总体存活率；
- 2) 不良事件的发生；
- 3) 无特殊的并发症包括但不限于瓣叶血栓，栓塞，与抗凝有关的出血，人工瓣膜心内膜炎，外科人工心脏瓣膜结构退化，非结构性功能障碍，瓣周漏，溶血，和再手术。

e) 特定并发症和死亡应分层如下：

- 1) 所有的并发症应根据瓣膜位置和组织环直径来分层；
- 2) 血栓栓塞应通过抗凝血治疗和心脏节律来分层；
- 3) 非结构性功能障碍和结构性瓣膜退化应根据功能障碍的性质来分层（如血栓栓塞，血栓形成，抗凝血相关的出血，人工瓣膜性心内膜炎，结构退化，非结构性功能障碍，瓣周漏，溶血）；
- 4) 结构瓣膜恶化根据瓣膜尺寸进行分层。

7.4.8.3 上市后临床随访

除了一年随访外，长期随访评价应依据以下原则进行：

- a) 长期随访对象可包括上市前研究的所有患者。但是，如果这不可能，长期随访对象可包括明确界定的原始患者组，或没有参与上市前研究的新增患者。应合理说明选择的特定患者以便最小化选择性偏差；
- b) 长期研究的持续时间将取决于特定器械设计和/或器械变更的风险评估；

除了对上市前临床研究的患者的随访，为了获取更大人群的数据，在进行风险分析的基础上，应开展基于假设的上市后临床研究。上市后临床随访研究目的包括：a)提供长期安全性和性能数据来识别可能的剩余风险，并且确定是否该数据与客观性能标准保持一致，和 b) 评估上市前临床调查的结果是否可以推广到上市后的用户和患者人群。

附录 A

(资料性附录)

人工心脏瓣膜的危害，相关失效模式和评价方法

A.1 危害，失效模式和评价方法

A.1.1 总则

表A.1列出了典型危害，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，但代表了适用于外科人工心脏瓣膜的典型的危害和失效模式。对于某些创新设计，应该参考YY/T1449.3确定适用的失效模式和适宜的评价方法。

表A.1 — 外科人工心脏瓣膜的危害，相关失效模式和评价方法示例

潜在危害	可能的失效模式		可能的评价方法
	刚性瓣膜	柔性瓣膜	
狭窄	瓣膜约束，血管翳增生	血管翳增生，瓣叶矿化，瓣架过度变形，瓣架断裂	稳态/脉动流压差，支架蠕变测试，磨损/耐久性测试，疲劳测试/分析，通过超声心动图描述进行的临床前动物评价。
返流	瓣膜约束，瓣膜脱落，瓣膜破裂，环孔破裂，超出公差条件，锚定架变形，瓣周漏	瓣叶撕裂，磨损，层离或收缩，瓣叶脱垂，瓣架过度变形，瓣架断裂，缝线破裂/脱出，缝线孔拉长，超出公差条件，锚定架变形，瓣周漏	稳态/脉动流泄露测试，瓣膜脱垂测试，材料表征，耐久性测试，支撑结构疲劳测试/分析，支撑结构蠕变测试，器械分布测试，通过超声心动图和荧光检查法的描述进行的临床前体内评价，体外血流显示。
器械栓塞	瓣膜断裂，环孔断裂，瓣膜脱落，缝线脱离，尺寸匹配有误	瓣叶撕裂；瓣叶矿化，缝线脱离，尺寸匹配有误	材料表征，耐久性测试，疲劳测试/分析，瓣叶爆裂/脱垂测试，瓣叶脱离测试，气蚀试验，器械分布测试，移位阻力评估

潜在危害	可能的失效模式		可能的评价方法
溶血	气穴现象，瓣上湍流	瓣上湍流	体外血流显示，临床前动物评价，临床评价。
血栓， 血栓栓塞	血流停滞，血液材料相互作用故障，不适当的抗凝疗法	血流停滞，血液材料相互作用故障	材料表征，体外血流显示，血液与材料之间的相互作用表征，临床前动物评价，临床评价。
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。	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。	生物安全性评价，材料表征，血液与材料之间的相互作用表征，生物稳定性测试，腐蚀测试，灭菌残留量表征，临床前动物评价，临床评价。
瓣周漏	缝沿顺应性差，缝沿撕裂，缝沿脱离，缝线破裂/脱出，支撑结构疲劳断裂，不充分的定位裙，瓣膜尺寸选择不当（如过小），瓣膜位置不正	缝沿顺应性差，缝沿撕裂，缝沿脱离，缝线破裂/脱出，支撑结构疲劳断裂，不充分的定位裙，瓣膜尺寸选择不当（如过小），瓣膜位置不正	针入度/缝线拉伸特性，缝环完整性测试，耐久性测试，水浴试验，临床前动物评价，体外模型，体外试验（如尸体心脏），血液动力学测试
体内诊断不兼容	器械移动，器械加热，成像失真，器械显像差。	器械移动，器械加热，成像失真，器械显像差。	材料表征，MRI 兼容性测试，放射评价
心内膜炎	非灭菌器械，非灭菌辅件。	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，器械包装完整性测试。
无法完成植入手术； 增加手术时间	瓣膜无法旋转，不适当的尺寸，术中瓣膜损坏，配件不	瓣膜无法旋转，不适当的尺寸，术中瓣膜损坏，配件不	器械，包装，辅件和使用说明书的设计确认；过程检验，临床前动物评价，可

潜在危害	可能的失效模式		可能的评价方法
	兼容	兼容	用性评价和临床评价。
病毒，疯牛病或其他传染病	组织和/或组织衍生源材料污染。	组织和/或组织衍生源材料污染。	证明符合 YY/T 0771 系列标准全部要求。
出血	不适当的抗凝疗法	不适当的抗凝疗法	设计确认测试，临床前体内评价，临床评价。
非预期的解剖反应	前段二尖瓣瓣叶干扰，冠脉闭塞，传导系统干扰，血管或心肌损伤。	前段二尖瓣瓣叶干扰，冠脉闭塞，传导系统干扰，血管或心肌损伤。	间接体内评价（例如，尸体研究），临床前体内评价，临床评价。

注：表内并未包含全部情况。

A.1.2 附加的一般失效模式和原因

其他类似的失效模式和原因还包括（创新设计参考YY/T1449.3）：

- 缝沿缺陷；
- 瓣膜噪音过大；
- 瓣膜持瓣器破裂；
- 瓣膜在持瓣器上反转；
- 瓣膜不能从持瓣器上取下；
- 使用说明书不适当；
- 标签不适当；
- 警告不适当；
- 由不熟练的人员使用；
- 运输时包装破损；
- 货架寿命降级；
- 运输和存储过程中的环境性损坏（过热或过冷）；

——器械重复使用不当；

附录 B

(资料性附录)

无瓣架或类似结构的瓣膜的顺应性腔体外测试程序

B.1 总则

如压差和/或反流是瓣膜（例如，无瓣架主动脉瓣膜）植入的血管或腔室顺应性的相关函数，瓣膜应在B.2中描述的顺应性腔中进行测试。脉动压差、脉动反流和磨损/疲劳性能的要求应参考B.3进行修订。

注1：这些评价指标适用于主动脉的顺应性而非瓣环的顺应性。

注2：参考 GB12279.1 附录 E 适用于儿科的情况。

B.2 顺应性腔规格

B.2.1

当在顺应性腔测试瓣膜时，应考虑两种顺应性腔：

——低顺应性腔：用于模拟正常主动脉的病人；

——高顺应性腔：用于模拟年龄较低的病人，或有高顺应性动脉的病人；

B.2.2

主动脉腔道顺应性的建议值为：

——低顺应性腔： $C = \frac{0.68\%}{\text{kPa}} \left(\frac{0.09\%}{\text{mmHg}} \right)$

——高顺应性腔： $C = \frac{2.40\%}{\text{kPa}} \left(\frac{0.32\%}{\text{mmHg}} \right)$

其他顺应性数值应由制造商判断。

B.2.3

应确定腔道顺应性（未植入瓣膜前）的建议压力范围，且瓣膜应在GB12279.1，表1和表2定义的低血压、正常血压和中等高血压的条件下进行测试（见6.2.1）。

B.3 使用顺应腔的测试过程

B.3.1 脉动流压差

在GB12279.1, 表1和表2定义的低血压、正常血压和中等高血压的条件下, 对低顺应性腔中的瓣膜进行测试(见6.2.1)。

B.3.2 脉动流返流

B.3.2.1

在GB12279.1, 表1和表2定义的低血压、正常血压和中等高血压的条件下, 对低顺应性腔中的瓣膜进行测试(见6.2.1)。

B.3.2.2

在GB12279.1, 表1和表2定义的低血压、正常血压的条件下, 对高顺应性腔中的瓣膜进行测试(见6.2.1)。高血压的条件可适用于右心条件。

B.3.3 血流动力学测试的参考瓣膜

在所有使用顺应性腔的测试中, 应使用已上市的无支架瓣膜中最小和最大尺寸各一个作为参照瓣膜。

B.3.4 磨损/耐久性

应在低顺应性腔中测试瓣膜。

附 录 C
(资料性附录)
临床前体内评价

C.1 总则

为了预测临床使用的安全性和功能性，研究应基于风险分析设计足够的动物数量，用于植入受试和参照的外科人工心脏瓣膜。宜提供动物模型原理以及使用替代植入部位和植入方法的合理说明。

表C.1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所需的最少参数。然而，根据特殊研究目的和/或制造商的产品要求可能会有其它相关的参数。

外科人工心脏瓣膜的急性试验可以在非无菌条件下进行。

表C.1 — 可供评价的参数

评价项目	急性	慢性	柔性	刚性
血流动力学性能	×	×	×	×
手术操作便捷性	×	×	×	×
声学特性	×	×		×
邻近解剖结构干扰	×	×	×	×
溶血		×	×	×
血栓栓子并发症		×	×	×
钙化/矿化		×	×	
血管翳形成/组织生长/异物反应		×	×	×
结构性瓣膜功能障碍和非结构性功能障碍		×	×	×
瓣膜和非瓣膜相关的病理评估		×	×	×
气蚀现象		×		×

C.2 评价的部署

表C.1中所列的评价说明如下。

C.2.1 血流动力学性能

宜进行平均跨瓣压差和跨瓣返流测试，时间至少在选择安乐死手术当天，且心输出量在一定范围内（比如每分钟 $2.5L/m^2$ — $6L/m^2$ ）。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，并且其性能特征宜文件化。

C.2.2 手术植入便捷性

手术植入便捷性宜包括对外科人工心脏瓣膜及其附件的手术操作的描述评估，如果有，对比包含任何独特特征的参照瓣膜。

C.2.3 声学特征

机械外科人工心脏瓣膜的声学特性应在预期植入部位进行评估。一种实施方法为使用最高频率不小于20000Hz的微型尖端压力传感器来记录血管内/脏内的压力。空气传输超声应参考IEC 60651在开胸后的跳动心脏上方10cm进行记录。或者，瓣膜响度也可以在闭合胸腔上方5cm到10cm处的瓣膜录音中，使用与ISO 532: 1975的方法B一致的Zwicker响度测量法直接测量。可以使用类似于参考文献【15】中描述的技术。声学技术在参考文献【18】中进行了描述。

C.2.4 邻近解剖结构干扰

宜适当地评估和记录冠状动脉口、心传导系统、二尖瓣结构等的干扰。

C.2.5 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。

C.2.6 血栓栓子事件

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。

C.2.7 钙化/矿化

宜通过肉眼观察的描述、图像和射线照相术文件、以及任何矿床的组织学描述对钙化/矿化进行评价。结果宜与参照瓣膜进行对比。

C. 2. 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。

C. 2. 9 结构性瓣膜退化和非结构性功能障碍

结构性瓣膜退化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。如果得到项目主管和/或研究主管的许可，外科人工心脏瓣膜材料的任何未使用部分宜保存在合适的固定剂中以备其他研究需要。

C. 2. 10 瓣膜和非瓣膜相关病理学的评估

其他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，进行图像文件记录。

C. 2. 11 气蚀现象

对由气穴现象引起的任何侵蚀特征，宏观和微观的评价都应进行文件记录。

附 录 D
(资料性附录)
外科人工心脏瓣膜描述

D.1 总则

对外科人工心脏瓣膜的描述应至少包括以下表D.1中的信息。如适用，描述中应有支持的图片或表格。对于新型的外科人工心脏瓣膜，如无缝合线，本文件和YY/T1449.3中的相关要求都可能适用，应该作为新器械的参考。

表D.1 — 外科人工心脏瓣膜描述应包括的信息

主要类别	子类别	组件	植入位置	环位置	可定向性
刚性	双叶瓣	瓣孔	主动脉	环上的	可旋转的
	斜碟瓣	瓣阀	二尖瓣	环内的	不可旋转的
	球笼瓣	与环的连接结构（比如缝沿）	三尖瓣		
	其他		肺动脉		
柔性	支架瓣	瓣叶	主动脉	环上的	可旋转的
	无支架瓣	支撑体	二尖瓣	环内的	不可旋转的
	冠下	结构体（比如支架）	三尖瓣		
	完整根部		肺动脉		
	有缺口	与环的连接结构（比如缝沿）			

示例1：刚性的，斜碟瓣，热解碳的瓣阀，带 6-4 钛孔口，PET/PTFE 缝沿，主动脉和二尖瓣，环上，可旋转。

示例2：柔性的，有架式，牛心包，乙酰基共聚物支架，PET/PTFE 缝沿，主动脉和二尖瓣，环上，不可旋转。

D.2 化学处理，表面改性或涂层

产品描述包括化学处理，表面改性，或使用的涂层，包括基本的组织固定，和其他任何抗钙化、抗感染、抗血栓的处理。

对于药械组合产品，可能适用ISO/TS 12417中的部分信息。

D.3 组件描述

宜列出外科瓣膜的每一个组件，并且结构材料宜文件化。部件列表应包括包装储存介质（比如用于组织材料的存贮介质）。文件中包括显示所有部件装配图，包括连接材料，比如缝合线。

D.3.1 外科人工心脏瓣膜组件举例

外科人工心脏瓣膜典型的瓣膜组件包括但不限于以下列表：

- 涂层：应用于外科人工心脏瓣膜部件的薄膜材质，用于改善物理或者化学性能；
- 部件连接材料：用于组合外科人工心脏瓣膜部件并成为植入器械组成的材料，例如缝合线、粘合剂或焊料（见图 E.1, E.2, E.3, E.4, E.5, E.6 和 E.7）；
- 包覆物：任何用于封闭外科人工心脏瓣膜的部件（见图 E.1, E.2, E.3, E.4, E.5, E.6 和 E.8）；
- 瓣叶/瓣阀：阻止反流的部件（见图 E.1, E.2, E.3, E.4, E.5, E.6 和 E.8）；
- 瓣阀保持装置：用于支撑和保护瓣阀的装置（见图 E.1 和 E.2）；
- 孔环（支架）：支撑机械瓣瓣阀的组件（见图 E.1）；
- 缝环（缝沿）：连接人工瓣膜和心脏的组件（见图 E.1）；
- 缝环填充物：与缝环共同提供外科心脏瓣膜的容积和形状的材料（见图 E.1）；
- 缝环固定材料：避免缝环从支架上脱落材料（见图 E.1 和 E.2）；
- 支架（框架、瓣体）：支撑人工心脏瓣膜瓣阀的组件（见图 E.5, E.6 和 E.8）；
- 加强件：减少瓣膜孔环变形的组件（见图 E.1）

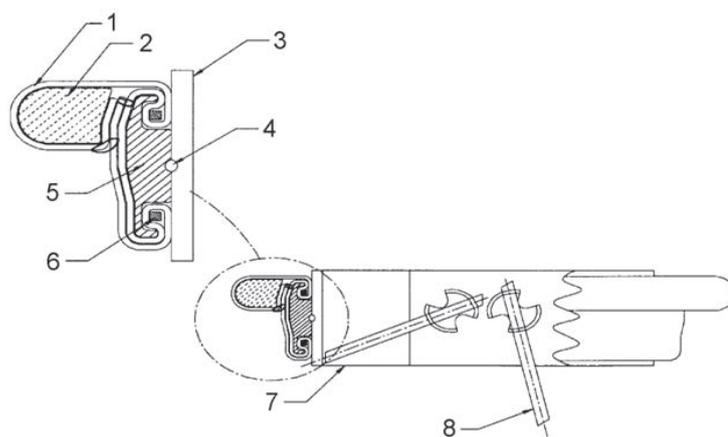
D.4 植入位置

为了提供表D.1中植入位置的信息，文件中应该简明描述植入的技术，包括对瓣膜尺寸的测量和建议植入的术式。

D.5 辅件

与外科人工心脏瓣膜和植入过程中共同使用的辅件都应该描述材质、结构（见图E.7）。

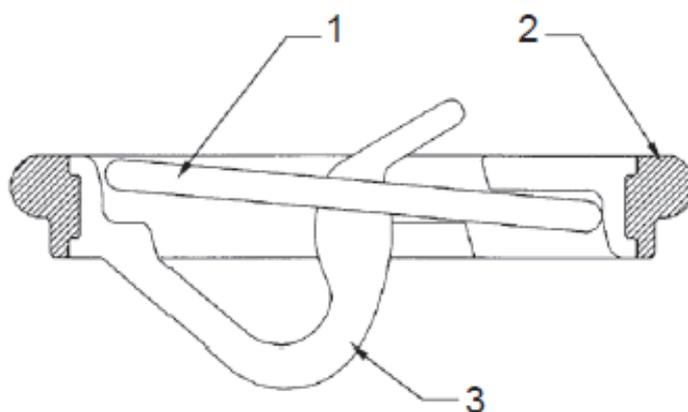
附录 E
 (资料性附录)
 外科人工心脏瓣膜组件的示例



说明

- 1 包附物
- 2 缝环填充物
- 3 孔环, 支架
- 4 连接组件材料
- 5 加强件
- 6 缝环固定材料
- 7 框架
- 8 瓣膜

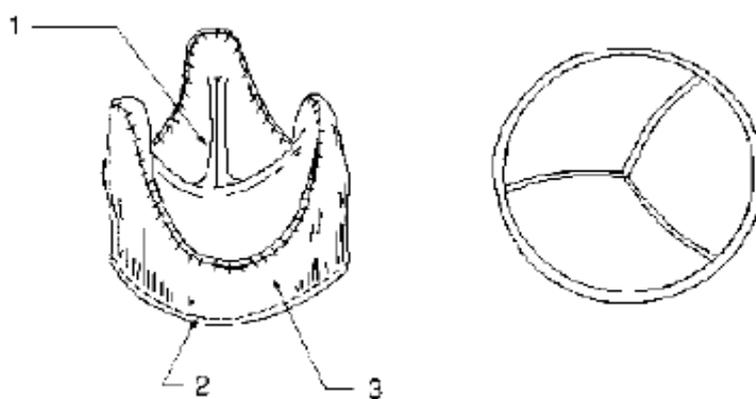
图E.1 一常见的双叶刚性外科人工心脏瓣膜



说明

- 1 瓣阀/瓣叶
- 2 缝环固定材料
- 3 瓣阀保持装置

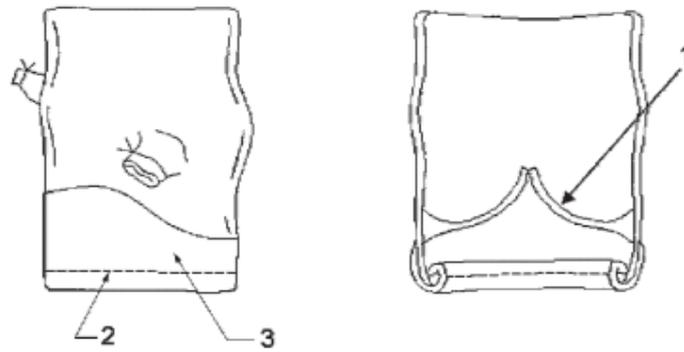
图E.2 一常见的单叶刚性外科人工心脏瓣膜



说明

- 1 瓣叶
- 2 连接组件材料
- 3 包附物

图E.3 一常见的柔性外科人工心脏瓣膜（柔性、无支架、缺口）



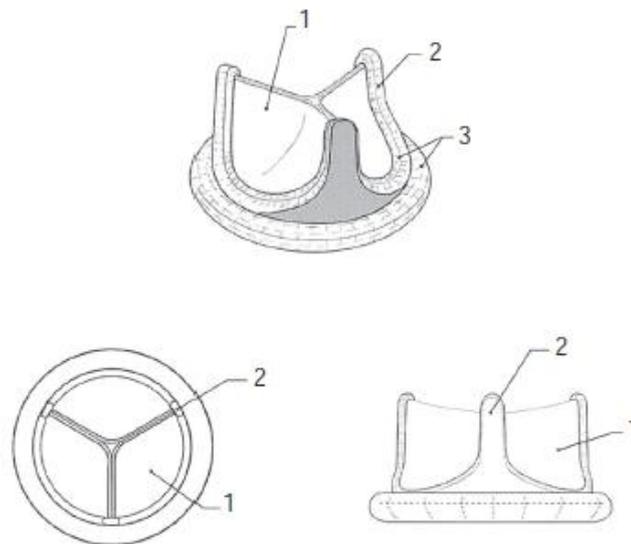
说明

1 瓣叶 (leaflet)

2 连接组件材料

3 包附物

图E.4 一常见的柔性外科人工心脏瓣膜（柔性、无支架、完整根部）



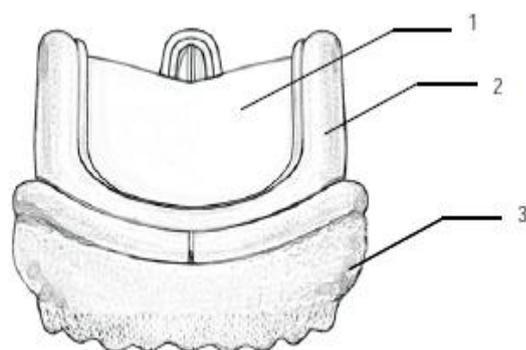
说明

1 瓣叶

2 支架

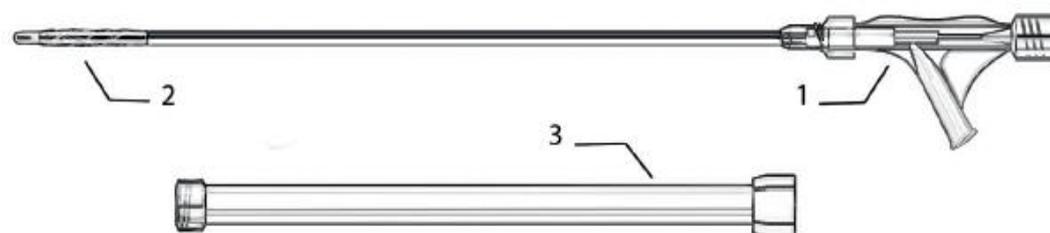
3 包附物

图E.5 一常见的柔性有支架外科人工心脏瓣膜



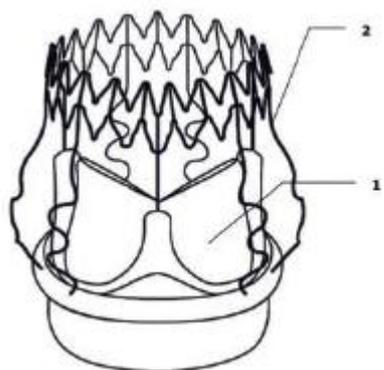
- 1 瓣叶
- 2 支架
- 3 锚定支架

图E.6 一常见的新型外科人工心脏瓣膜，例如，无缝合



- 1 输送系统
- 2 球囊
- 3 输送鞘管

图E.7 一常见的球囊扩张式快速释放外科心脏瓣膜系统



1 瓣叶

2 锚定支架

图E.8 一常见的自扩张无缝合外科心脏瓣膜

附 录 F
(资料性附录)
流体动力学性能验证指导原则

F.1 总则

本附录提供外科人工心脏瓣膜流体力学性能关于测试设备、测试设备确认、测试方案制定和测试方法的指南。

F.2 稳态前向流测试

F.2.1 测试设备精度

F.2.1.1

压差测量的最小测量精度宜在 ± 0.26 kPa (± 2 mmHg) 范围内。

F.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(例如:流量计的精度在 ± 1.5 l/min)。

F.2.2 测试仪器要求

F.2.2.1

外科人工心脏瓣膜稳态流测试应在内径为35mm的直管中进行。

F.2.2.2

试验系统应能产生至少30L/min的流量。

F.2.2.3

进入测试腔的流体应稳定,可以通过在外科人工心脏瓣膜上游处使用整流器来实现。

F.2.2.4

应将压力计接口置于从外科人工心脏瓣膜缝环平面中位单管径上游处和三管径下游处。如果有充分的数据来证明同等的结果,可以使用其它压力计接口配置。

F.2.2.5

压力计接口应与管内壁平齐。

F. 2. 2. 6

可以使用标准喷嘴（如图F. 1）来表征前向流压力和流量测量装置。前向流喷嘴梯度的预期值见图F. 2。当说明可接受的精度公差时，测量值应该与这些数据一致。见参考文献[17]。

注：基于比重为1.005 g/ml且粘度为1.0 cP的生理盐水。

F. 2. 3 测试步骤

在流量范围5 L/min至30 L/min的情况下，以5 L/min为增量，测量被测瓣膜和标准喷嘴之间的差异。

F. 2. 4 测试报告

测试报告应包括以下几个方面：

- a) 测试用流体的描述，包括它的生物来源或化学成分，温度，粘度比重；
- b) 稳态流装置的描述；
- c) 每个外科人工心脏瓣膜和标准喷嘴在每种模拟条件下，以下性能测试结果的平均值和标准差的详细信息，应以表格和图形的形式表示：
 - 1) 稳态流速率；
 - 2) 压差；
 - 3) 有效瓣口面积。

F. 3 稳态反向泄漏测试

F. 3. 1 测试设备精度

F. 3. 1. 1

稳态泄漏流速的最小测量精度宜在 ± 1 ml/s范围内。

F. 3. 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。

F. 3. 2 测试仪器要求

F. 3. 2. 1

稳态反向泄漏测试宜在能够产生范围为5.2 kPa至26 kPa（40 mmHg— 200 mmHg）恒定反向压力的仪器中进行。

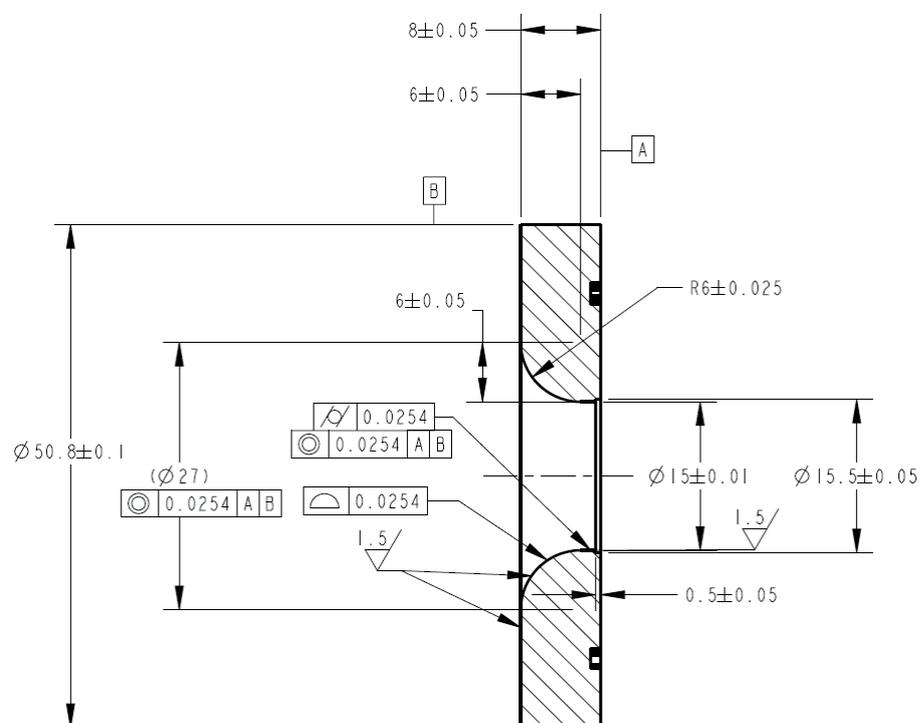
F. 3. 2. 2

外科人工心脏瓣膜的安装方式应尽量减少缝合环周围以及穿越缝合环的泄漏。

F. 3. 2. 3

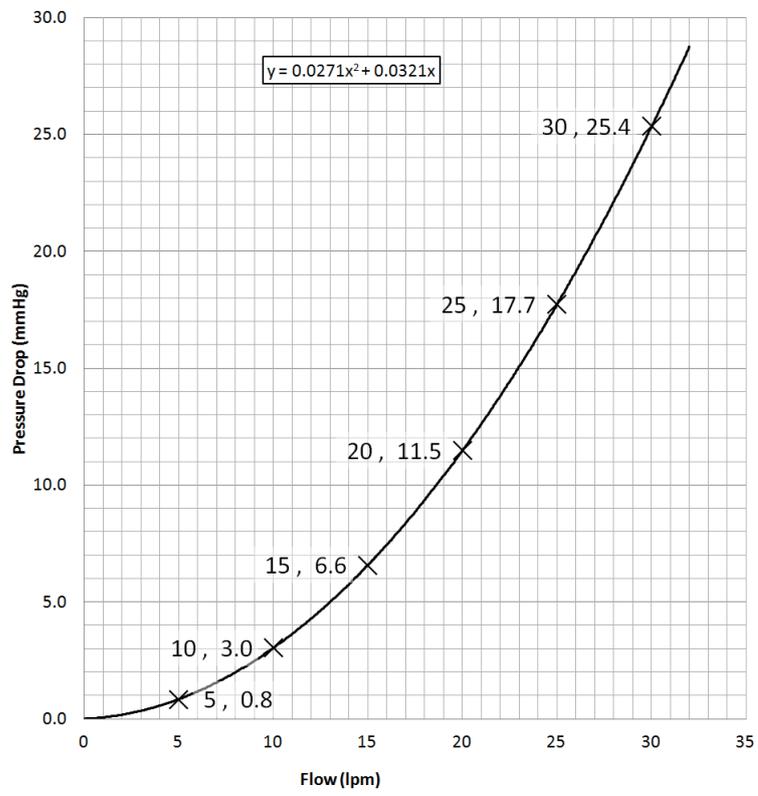
可以使用标准喷嘴（如图F. 3）来表征反向压力、泄漏流速和压力测量设备。反向标准喷嘴梯度的预期值见图F. 4。当说明可接受的精度公差时，测量值应该与这些数据一致。

注：当使用比重为1.005 g/ml且粘度为1.0 cP的生理盐水时的结果。

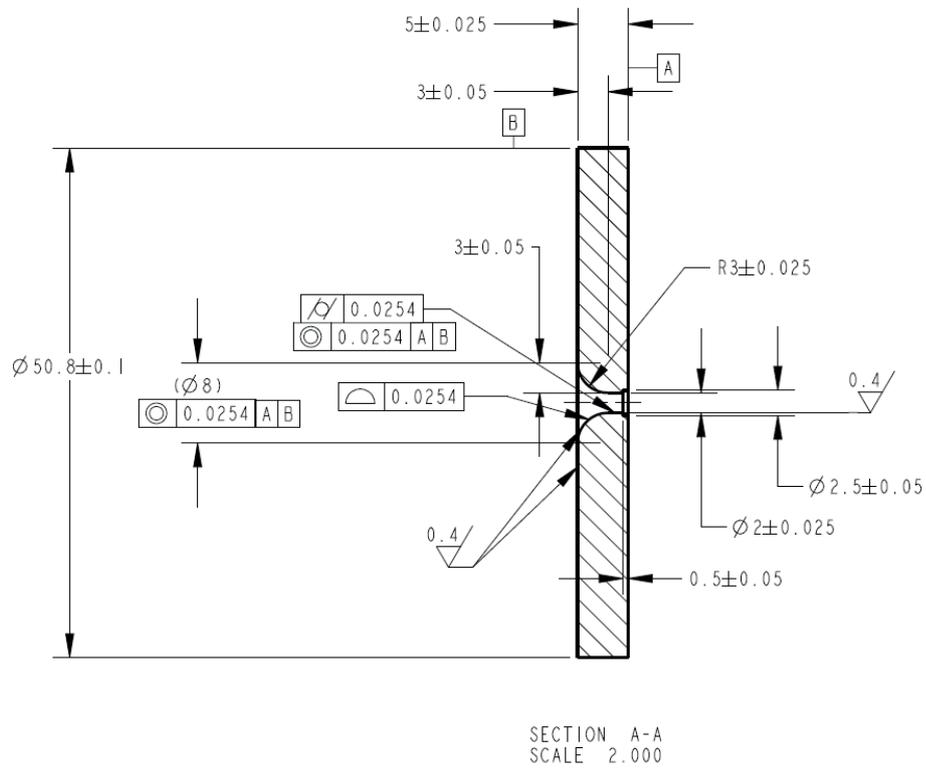


图F.1 — 标准喷嘴；前向流

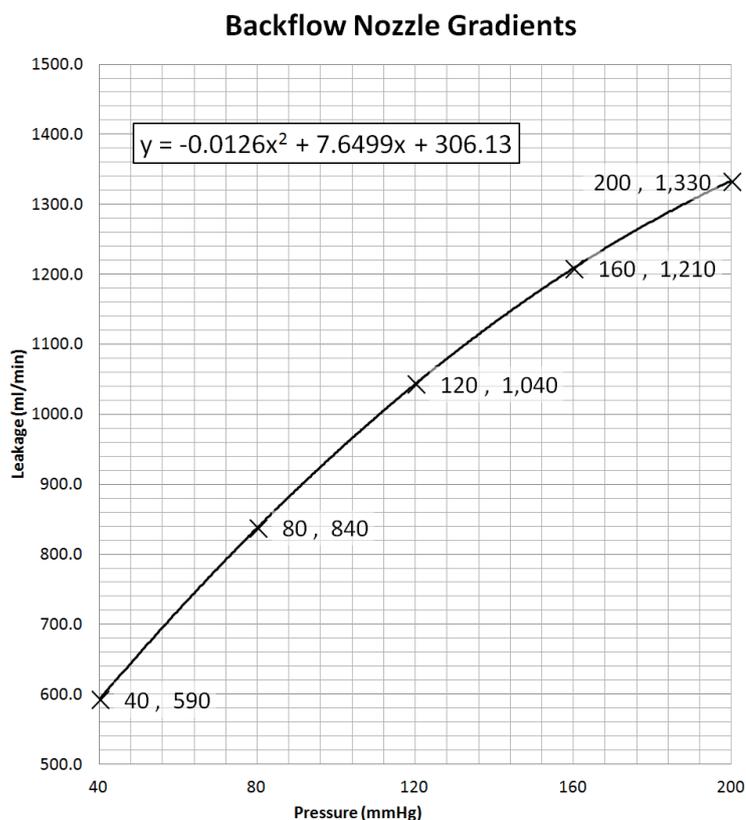
Forward Flow Nozzle Gradients



图F.2 — 前向流喷嘴梯度



图F.3 — 标准喷嘴；返流



图F.4 — 返流喷嘴梯度

F. 3. 2. 4

宜评估测试系统的可重复性并文件化。

F. 3. 3 测试步骤

测量在5.2 kPa至26kPa (40 mmHg–200 mmHg)范围内5个等距反向压力下外科人工心脏瓣膜和标准喷嘴的静态泄漏。在每个反向压力水平至少进行5次测量。

F. 3. 4 测试报告

稳态返流测试报告宜包括：

- a) 测试用流体的描述，包括生物来源或化学成分、温度、在测试条件下的粘度和密度；
- b) 稳态流仪器的描述；
- c) 每个外科人工心脏瓣膜和标准喷嘴在每种模拟条件下的性能测试结果的平均值、范围和标准差的详细信息，以表格和图形的形式表示；例如，根据反向压力，静态泄漏量流速以 l/min 表示。

F.4 脉动流测试

F.4.1 测试设备精度

F.4.1.1

压力测量系统宜具有至少30 Hz的上限频率（-3 dB截止频率）且测量精度宜至少在 $\pm 0.26\text{kPa}$ （ $\pm 2\text{mmHg}$ ）范围内。流量计宜具有至少30 Hz的上限频率（-3 dB截止频率）。

F.4.1.2

返流量的测量精度宜至少在 $\pm 2\text{ml}$ 范围内。

F.4.1.3

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。

F.4.2 测试仪器要求

F.4.2.1

脉动流测试应在脉动流试验台上进行，该脉动流试验台产生的压力和流量波形可在所需生理范围内近似生理条件。

F.4.2.2

脉动流试验台的特性和性能应通过测试不同尺寸的参照瓣膜的平均值来确定。

F.4.2.3

脉动流试验台宜允许测试随时间变化的压力，体积流速，流速场和紊流剪应力场。

F.4.2.4

宜评估测试系统的可重复性并文件化。

F.4.2.5

宜模拟心脏腔室和血管的相应尺寸。

F.4.2.6

如果顺应性可能会影响瓣膜的压差或返流特征（如：无支架瓣膜的主动脉顺应性），那么应模拟相应的腔室顺应性（见附录B：顺应性腔室导则）。

F.4.2.7

腔室宜允许研究者在循环的所有阶段对外科人工心脏瓣膜进行观察和拍照。

F.4.3 测试步骤

F.4.3.1

宜测试在预期使用位置上的每个瓣膜。宜进行定性和定量的评估。

F.4.3.2

宜在2L/min-7L/min之间（例如，2L/min, 3.5L/min, 5L/min, 7L/min）的4种模拟心输出量、单个模拟的正常心率（例如，每分钟70循环）的情况下测量压差。

F.4.3.3

宜在代表低、正常、严重高血压条件的三个压差情况下测量返流量（见ISO 5840-1，表1和表2）。

表F.1 — 返流量测试条件

心率 (次/min)	收缩持续时间 (%)	心输出量 (L/min)	压力条件
45	30	5	低、正常、严重高血压
70	35	5	低、正常、严重高血压
120	50	5	低、正常、严重高血压

F.4.3.4

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) 通过外科人工心脏瓣膜的平均压差；
- b) 通过外科人工心脏瓣膜的平均流速和均方根（RMS）流速；
- c) 前向流量；
- d) 心率；
- e) 整个循环周期的平均动脉压；
- f) 心脏收缩期百分比；

g) 返流量，包括关闭量、泄漏量（见 ISO 5840-1，图 1）和通过关闭瓣膜的平均压差。

F. 4. 3. 5

在外科人工心脏瓣膜附近评估流场（速度场和剪切场），包括瓣膜“外壳”机构区域内，例如：双叶刚性瓣膜设计的枢轴区。这种测量技术包括但不限于，激光多普勒测速（LDV）、粒子图像测速(PIV)和计算流体力学（CFD）。应验证 CFD 代码，以确保正确的方程式和物理特性都被应用在所评估的瓣膜设计的建模中。CFD 结果应与实验结果进行对比确认。

F. 4. 3. 6

在F. 4. 3. 5中描述的研究中，或其他相关的体外的、计算的和/或体内的研究中，评估瓣膜设计在每个预期使用位置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。

F. 4. 4 测试报告

脉动流测试报告宜包括以下信息：

- a) 测试用流体的描述，包括生物来源或化学成分、温度、在测试条件下的粘度和密度；
- b) 如 F. 4. 2 描述的脉动流试验台的描述，及其主要组件和相关仪器，包括给出相关腔室尺寸和瓣膜方向的系统示意图，腔室顺应性（如果使用顺应腔室），相对于外科人工心脏瓣膜缝环的中平面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，和每分钟 70 次循环，模拟心输出量为 5 L/min，及平均动脉压为 13kPa(100 mmHg) 条件下的代表性压力和流量波形；
- c) 评估(包括适当的文档)外科人工心脏瓣膜在规定条件下的启闭动作，以及适用情况下其邻近的流场；
- d) 永久记录至少 10 次连续或随机循环中外科人工心脏瓣膜远端和近端压力随时间变化，和通过人工心脏瓣膜的流量。每个模拟心输出量条件下的每个外科人工心脏瓣膜和参照瓣膜性能测试变量 e) 至 m) 的平均值、范围和标准差的详细信息宜用表格和图形的形式表示；
- e) 模拟心输出量；
- f) 循环率；
- g) 心脏收缩期百分比；
- h) 前向流量；
- i) 平均流速和均方根（RMS）流速；
- j) 平均压差；

- k) 有效瓣口面积;
- l) 返流量, 包括关闭量和泄漏量, 以 ml 及占前向流量的百分比来表示; 以及通过关闭瓣膜的平均压差;
- m) 整个循环周期的平均动脉压;
- n) 人工心脏瓣膜开闭表征的适当定性照片文件和定量分析;
- o) 紧邻区域包括合适情况下瓣膜外壳内的流速场和剪应力场的适当文件和定量分析文件;
- p) 溶血和血栓形成可能性的适当分析。

附录 G

(资料性附录)

耐久性测试

G.1 总则

本附录提供外科心脏瓣膜耐久性评估的测试设备、测试方案制定和测试方法的相关要求。外科人工心脏瓣膜宜在适当的载荷条件下进行测试,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。测试频率可能影响耐久性测试结果,例如:由粘弹性材料制成的部件,需要进行实时测试。

G.2 测量设备精度

安装在测量系统中用来测量跨瓣压差的压力传感器宜具有测试循环率50倍的固有频率或谐振频率。除非有其他合理说明,最小测量精度宜为 $\pm 0.65\text{kPa}$ ($\pm 5\text{mmHg}$)。数据采样率宜适当。

G.3 实时测试

除了加速磨损试验,可考虑在生理条件下(例如,心率 $<200\text{bpm}$)循环计数小于 200×10^6 的磨损试验。试验结果可用于评价加速耐久性测试结果的有效性。

G.4 动态失效模式

宜识别与结构性瓣膜退化有关的潜在失效模式(见附录A)。一个可行的评估方法是把经过耐久性测试要求的最小次数循环后完好保存下来的瓣膜样品在相同或更苛刻的条件下进行扩展的耐久性试验。其他测试策略和评价方法可以根据设备设计、材料、结构、和统计方法(如贝叶斯定理/威布尔可靠性技术)来采用。使用的方法应合理。

G.5 结果评价

完成耐久性测试后,瓣膜预计会出现一些较小的损坏。然而,失效的表征为过度的结构破坏和/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。对于任何未在风险分析中确定的观察到的损坏,都必须评估其相关性和对风险分析的影响,或作为测试人工制品加以验证。结构退化的例子包括穿孔、撕裂、瓣叶膨大分层、磨损、闭合不完全、断裂、过度变形、任何个别组件失效、其他机械故障和/或磨损。功能损害的例子包括过度返流和/或过度跨瓣前向流压差。

G.6 报告要求

耐久性评估报告宜包括：

- a) 用来进行测试的瓣膜列表，包括参照瓣膜；
- b) 参照瓣膜使用的合理性说明；
- c) 使用的循环率的合理性说明；
- d) 评估用流体的描述，包括在测试条件下生物来源或化学成分、温度、粘度和密度；
- e) 为了完成评估所使用的所有测试仪器的描述、规格和确认，以及所引用的操作规程和/或这些操作规程的描述；
- f) 相关测试条件列表，例如，循环率、平均峰值关闭压差、压力波形采样，以及与耐久性试验规定的测试条件的任何偏差的理由；
- g) 瓣膜的完整开闭的验证，以及在至少 95% 的测试循环周期中，5% 或以上的的时间通过关闭瓣膜压差达到目标压力的验证；
- h) 在下述时间点详细描述外科人工心脏瓣膜的外观：测试完成后，测试过程中达到周期间隔时，以及出现结构变化或失效时。任何损坏宜使用适当的方法（例如，组织学或表面特征）进行评估。在评估中宜表明瓣膜是否完整；
- i) 满足接受/排除标准，标准的合理说明，试验和参照瓣膜之间的耐久性测试结果对照以及瓣膜是否满足接受/排除标准。

附录 H

(资料性附录)

设计特定测试的示例

H.1 缝环完整性

抗缝环开裂的一种测试。开裂可能由缝合失败、缝合保留故障、织物抗张强度失败、织物编织失败或织物缝合失败造成。

H.2 支架蠕变

应对潜在的结构性蠕变,如人工心脏瓣膜的聚合物支架和其结构组件进行评估,以评估与完全或部分潜在危险有关的可能的风险,这与循环支架蠕变有关。

H.3 瓣叶冲击力(刚性瓣膜)

最大径向压缩力(环形负载)的测定可以应用于在充分地发生瓣叶冲击的腔室变形前的瓣膜腔室。评估应考虑组件特征的几何尺寸公差和装配公差。在评估中应该考虑环形加载的时机和瓣阀的位置。

H.4 瓣叶泄漏力(刚性瓣膜)

最大径向压缩力的测定可以应用于在充分地允许瓣叶泄漏的腔室变形前的瓣膜腔室。评估应考虑组件特征的几何尺寸公差和装配公差。在评估中应该考虑环形加载的时机和瓣阀的位置。

H.5 环境退化

所有材料的抗老化性能包括潜在的微粒生殖,在适当的压力下,由生理环境决定。如果存在循环荷载,应在同类型的荷载频率下进行测试,且不会掩盖局部腐蚀的任何可能形态,应考虑如焊接等最终成形方法。

H.6 静态压力;“破裂”测试

流体静力荷载的任何失效,如瓣叶或孔口破裂或瓣叶泄漏应进行测量。对于柔韧瓣膜来说,失效可能导致尖端脱垂或撕开。

H.7 缝环推离

宜测量缝环附着于人工心脏瓣膜上的强度。特别要注意在植入过程中潜在的附着机制被破坏。

H.8 缝环扭矩

扭矩测量需要旋转缝环内的瓣膜。

H.9 钙化（柔性瓣膜）

使用体内或体外模型进行人工心脏瓣膜钙化速度和程度的测量。

H.10 瓣叶动力学

在脉动流条件下对每个人工心脏瓣膜的瓣阀进行打开和关闭运动学的评估，如：瓣阀开启次数和特征。

H.11 器械抗移位

在模拟使用条件下植入器械保持在植入靶位的能力。见ISO 5840-3。

附录 I
(资料性附录)
疲劳评估

1.1 总则

疲劳评估包括以下几个方面：

- a) 在至少模拟体内中度高血压的条件下组件/瓣膜的应力/应变分析，以及其他相关的负载模式；
- b) 结构材料/组件的疲劳特性；
- c) 器件/瓣膜的疲劳寿命评估。

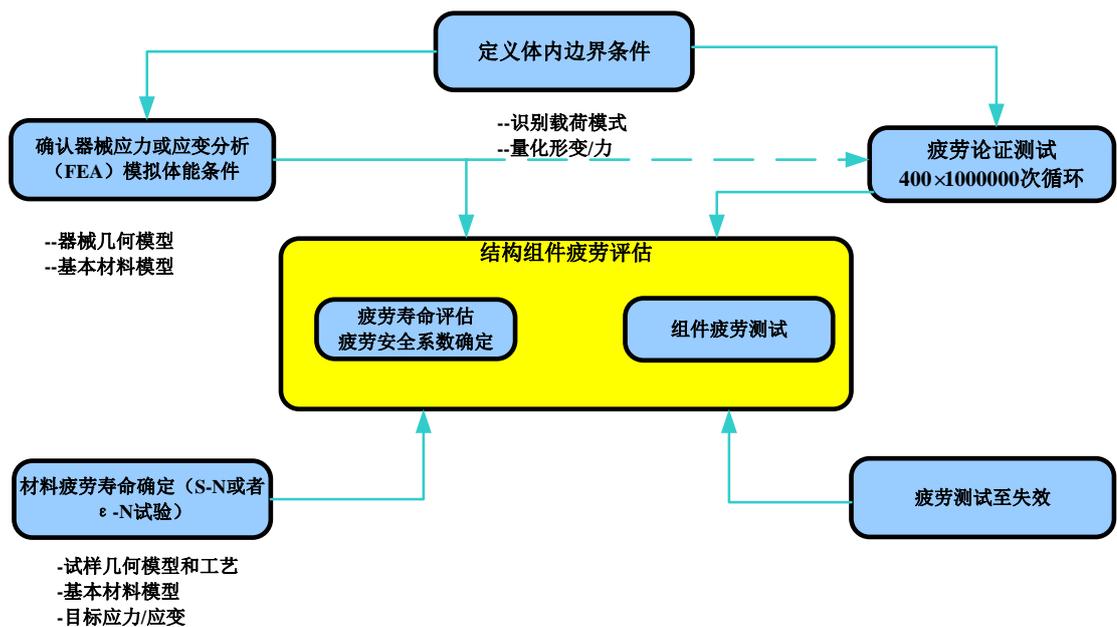


图 I.1 利用应力或应变寿命方法进行结构组件疲劳评估的原理图示例

注：应力分析或应变分析的选择宜取决于结构组件的材料

1.2 在模拟体内条件下结构组件的应力/应变分析

经确认的外科人工心脏瓣膜在模拟体内条件下的应力/应变分析宜在所有结构组件如支撑结构、网格和附属部件上进行。宜考虑其他瓣膜组件如瓣叶、缝线或织物的反应载荷，但不要求进行分析。

应力或应变分析应该在与瓣膜组织环直径（尺寸）和解剖植入位置引起的相关的结构组件最高应力增长的规格下进行，称为最恶劣规格。然而，由于组件外形尺寸的差异和/或植入位置的压力载荷差异，最恶劣规格可能不是最大尺寸的瓣膜而可能是特定于每一个结构组件。因此，尽管只需要最恶劣规格结构组件的应力/应变分析，也有必要对每一个结构组件建立可能包括额外分析的最恶劣规格。

分析结果应该说明由由于瓣膜的压差引起的静态应力以及开闭过程的瞬态应力，例如，冲击应力，惯性载荷。制造商应确认和证明压力载荷条件适用于应力/应变分析。ISO5840-1中表1和表2（见6.2.1）给出了正常血压、高血压、低血压状态下的压力。参考ISO 5840-1，附录E为儿科群体提供了建设性的指导方针。应力/应变分析应该至少使用中度高血压条件下的压力作为分析条件。

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，并且可能包括，但不限于：

- 通过瓣膜的压差（与中度高血压条件相关的最小压力）
- 开闭过程中发生的瞬态应力
- 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。

应力/应变分析宜包括制造过程中产生的不包括在测试样本（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。对于一些新颖的设计（例如无缝线瓣膜），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过程。

瓣膜运动和关闭的几何模型并非总是对称的。确保没有低估最大压力是很重要的。为此，宜在整个瓣膜/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，包括时间相关和/或非线性模型。宜根据包括

加工和环境暴露（例如灭菌）考虑在内的结构组件的材料测试，开发基本模型或对现有基本模型选择适当常量参数。

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，确认应当包括 FEA 预测结果与独立实验结果的对比。

1.3 疲劳特性

1.3.1 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 (ϵ /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) 组件测试，用于论证抗疲劳强度。

对于特定材料和瓣膜设计，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。宜对每个结构材料/组件进行疲劳表征以便适当确定疲劳分析需要的所有性能。

用于确定材料属性的测试样本宜确保该样本代表了心脏瓣膜组件的实际材料（例如，显微结构、结晶度、密度）。用作测试样本的瓣膜组件宜代表实际临床组件（例如，制造方法、缺陷组）。所有测试样本宜暴露在与临床瓣膜制造条件相同的环境。制造商要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承受的预期应力或应变的最恶劣情况。

制造商宜说明测试循环率/频率的合理性。测试宜在与疲劳特性影响有关的代表性生理环境中进行。测试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测试，需要进行分析来识别最可能发生疲劳失效的器械尺寸。

疲劳测试宜保留预期的体内失效机理。例如，对于某些材料如高分子聚合物，其失效机理能够在增加测试频率下承受柔韧至脆性的转换。如果采用加速方案，例如增加测试频率，制造商应说明所选择的测试频率的合理性。

1.3.2 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。

测试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FEA的预测一样苛刻,制造商需要说明这些条件下的安全系数的合理性。制造商宜规定测试频率和环境,包括测试温度和代表性生理流体,并说明合理性。

对于某些材料,可能不存在传统定义的疲劳极限,特别当暴露在腐蚀环境中时。

1.3.3 应变/寿命 (ϵ/N) 表征

当应力一直是控制疲劳测试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)。

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。

测试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。制造商要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恶劣情况。制造商宜规定测试频率和环境,包括测试温度和代表性生理流体,并说明合理性。

对于某些材料,可能不存在传统定义的疲劳极限,特别当暴露在腐蚀环境中时。

1.3.4 疲劳裂纹扩展 (da/dN) 表征

疲劳裂纹扩展测试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, ΔK , (尽管对于某些材料其它参数可能更合适描述)联系起来,该联系是针对组件材料确定的。

疲劳裂纹扩展测试可以在代表性测试样本或实际组件上进行。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。由于裂纹扩展运动学取决于载荷模式(例如,开放相对剪切),宜进行测试以便模拟预期的体内裂纹扩展模式。

除非测试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测试。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。对于某些材料,如金属材料,超载会引起大量的压缩应力促使附近裂纹的产生,从而导致扩展阻滞以及非保守裂纹扩展关系。由于相同的原因,通常宜在渐增的裂纹驱动力下进行测试,以便减缓潜在的裂纹阻滞效应。

测试宜具有裂纹驱动力从临界值或预期最小值到接近韧性范围的跨度,以充分建立和描述材料的疲劳裂纹扩展性能。不是所有材料体现临界特性--在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。

1.3.5 组件测试

可以利用组件疲劳测试来论证在测试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。测试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，制造商需要说明这些条件下的安全系数的合理性。由于组件测试条件可能仅近似于体内载荷，可能需要经确认的组件测试应力分析来论证测试条件是代表体内载荷的。

宜为“失效”建立一个清晰的定义，并与风险分析中识别出的特定失效模式一致。宜在测试前、测试过程中和测试后对样品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。以区分疲劳诱导损伤和测试缺陷。测试器械宜不影响测试引起的潜在疲劳诱发损害。

1.4 疲劳寿命评估

1.4.1 总则

在根据1.3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瓣膜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，它可以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。疲劳寿命评估可以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。

1.4.2 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，目的是在应力分析中确定的最大应力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。

应力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。

1.4.3 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力分析的测量可信度。

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。

1.4.4 损伤容限分析（DTA）

一种损伤容限分析方法是在所有材料含有最终扩展为临界长度缺陷的前提下进行的,临界长度由导致失效的断裂韧性界定。基于损伤容限分析方法得出的结构组件寿命即最低限度检测体内条件下缺陷扩展至失效的预计持续时间。这需要假定组件关键部位的初始缺陷,特别是高应力部位,并且需要评估这些部位的裂纹驱动力。

因为组件寿命是其初始裂纹尺寸的直接函数,制造商宜采用合适的置信度,通过检验和/或筛选试验,解释最小裂纹尺寸的充分检测概率。

体能应力模拟分析宜与断裂力学分析结合,得出经验证的实际组件裂纹驱动力,以便根据力学分析生成的疲劳裂纹扩展数据进行损伤容限分析。在某些情况下,更简易而出名的驱动力可被用做近似估算体内驱动力(例如,瓣膜裂纹可通过经历等量弯曲载荷的束带近似估算)。在这些情况下,制造商宜说明近似值的合理性以及损伤容限分析相关的不确定度。

容限分析评估应该确定以及解释容许偏差的影响,比如尺寸公差、物料性能变化(尤其是涉及断裂/疲劳裂纹性能及其测定)、变量以及确定初始缺陷的置信度、可接受水平下维持保证方差的方法。

1.4.5 组件论证评估

组件论证评估包含以下验证,即组件测试表明器械可以在适当的置信水平通过疲劳测试。

组件测试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。除非测试是在多个载荷条件下进行,否则可能无法在超出组件论证测试持续时间作出有意义的推断。因此,组件测试通常用作对其他寿命评估的补充。然而,如果组件测试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。

注意,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表现、测试过程中检测失效的能力、以及在模拟的体内条件下和测试应力分析中的测量可信度。

1.4.6 测试至失效

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,在通过疲劳测试的样本中选出一个样品宜继续进行测试,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)下进行测试以决定其失效方式。制造商宜说明所采用样品数目和测试条件的合理性。如适用,制造商宜利用这些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。

1.4.7 疲劳腐蚀后评估

疲劳测试完成后,宜对样本进行详细的显微表面观察以检查任何腐蚀迹象。

附录 J
(规范性附录)
评估临床数据的方法

J.1 通则

评估数据的方法宜包括将所有晚期并发症与客观性能标准进行比较。可能需要使用频率论统计方法或贝叶斯统计方法。制造商宜负责提出统计方法并说明特定使用方法的合理性。

J.2 目标值法

可以通过在预设的时间，通过比较晚期（植入大于30天）并发症发生率与客观性能标准以评估安全性。客观性能标准为瓣膜相关并发症的平均发生率，平均发生率可由线性发生率评估得出。表J.1中的值能够用作比较，不需要进一步证明。

表J.1 外科人工心脏瓣膜的客观性能标准

不良事件(终点)	柔性瓣膜		刚性瓣膜	
	主动脉瓣	二尖瓣	主动脉瓣	二尖瓣
血栓栓塞	1.5	1.3	1.6	2.2
瓣膜血栓	0.04	0.03	0.1	0.2
大出血	0.6	0.7	1.6	1.4
瓣周漏	0.3	0.2	0.3	0.5
心内膜炎	0.5	0.4	0.3	0.3

注：值单位为%每瓣膜年

表J.1的数据通过与原始客观性能标准相同的方法得出，原始客观性能标准结合了制造商用于上市前批准而提交的柔性瓣膜和刚性瓣膜的安全性和有效性数据分析（产生38359随访年）以及1999-2012年的近期文献（收益208585随访年）。无论是数据收集方法或者并发症比例，两组数据来源没有显著的异质性。见参考文献[19]。

适用于客观性能标准的正式统计方法指定观测到的变化率应数值上小于两倍客观性能标准变化率。

对于单个位置的瓣膜，需要800患者年的样本量。如果对于同时适用于主动脉瓣及二尖瓣位置的研究设计，这些数据必须分层。对于每一个瓣膜位置至少需要患者年的样本量。然而，两个位置推荐收集超过400 患者年，如有可能，使用于客观性能标准的比较更可靠。

假设800患者年试样的I类错误率概率（单侧）5%，只有血栓栓塞（所有位置，包括柔性瓣膜和刚性瓣膜）以及大出血（只有刚性瓣膜）可能具有至少80%检验效能满足以上所述目标值。

参 考 文 献

- 【1】 ISO 532:1975, Acoustics - Method for calculating loudness level
- 【2】 ISO 8601, Data elements and interchange formats — Information interchange — Representation of dates and times
- 【3】 ISO 11135 (all parts), Sterilization of health care products – Ethylene oxide
- 【4】 ISO 11137 (all parts), Sterilization of health care products—Radiation
- 【5】 ISO/TS 11139:2006, Sterilization of health care products — Vocabulary
- 【6】 ISO 11607 (all parts), Packaging for terminally sterilized medical devices
- 【7】 ISO/TS 12417:2011, Cardiovascular implants and extracorporeal systems — Vascular device-drug combination products
- 【8】 ISO 13485, Medical devices—Quality management systems—Requirements for regulatory purposes
- 【9】 ISO 14160, Sterilization of health care products — Liquid chemical sterilizing agents for single-use medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Requirements for characterization, development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- 【10】 ISO 14937, Sterilization of health care products — General requirements for characterization of sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- 【11】 ISO 17665-1:2006, Sterilization of health care products — Moist heat — Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- 【12】 ISO 25539-1:2003, Cardiovascular implants — Endovascular devices — Part 1: Endovascular prostheses
- 【13】 IEC 62366, Medical devices — Application of usability engineering to medical devices
- 【14】 Akins C.W. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008, (April) pp. 732–738
- 【15】 Erickson R. An In vitro Study on Mechanical Heart Valve Sound Loudness. *J. Heart Valve Dis.*
- 【16】 Li J.S., Sexton D.J., Mick N., Nettles R., Fowler V.G., Ryan T. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin. Infect. Dis.* 2000, 30 pp. 633–638
- 【17】 Marquez S., Hon R.T., Yoganathan A.P. Comparative hydrodynamic evaluation of bioprosthetic heart valves. *J. Heart Valve Dis.* 2001, 10 pp. 802–811
- 【18】 Nygaard H. Assessment of perceived mechanical heart valve sound level in patients. *J. Heart Valve Dis.* 1999, 8 pp. 655–661
- 【19】 Wu Y.X. Clinical evaluation of new heart valve prostheses: Update of objective performance criteria. *The Annals of Thoracic Surgery*, Volume 98, Issue 5, 1865 – 1874
- 【20】 Yoganathan A.P., & Travis B. . In: *The Practice of Clinical Echocardiography*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, PA, Second Edition, 2002
- 【21】 Stewart S.F.C., & Bushar H.F. Improved statistical characterization of prosthetic heart valve hydrodynamics using a performance index and regression analysis. *J. Heart Valve Dis.* 2002, 11 pp. 270–274

【22】 IEC 60651, Recommendations for impulse sound level meters, publication 179 A

《心血管植入物 人工心脏瓣膜 第2部分 外科植入式人工心脏瓣膜》国家标准编制说明

一、工作简况

1.任务来源及背景

依据《国家标准化管理委员会关于下达和调整《汽车禁用物质要求》等60项强制性国家标准制修订计划的通知》（国标委发函【2018】82号）文件的要求，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归口，中国食品药品检定研究院负责《心血管植入物-人工心脏瓣膜 第2部分 外科植入式人工心脏瓣膜》的修定工作（项目号为20183374-Q-464）。

中国食品药品检定研究院对此项工作给予了高度重视，接到任务后立即于2019年3月19日在天津召开 2019年标准制订工作启动会，完成了标准起草工作组的建立，并确定了标准制定的计划。中国食品药品检定研究院作为主要起草单位进行了标准草案介绍。根据标准制定计划，中国食品药品检定研究院组织工作组对前期形成的草案进行研究和讨论。完成一轮讨论修改后，于2019年11月6日~8日在南昌组织召开标准制定订中期

会议，针对标准草案进行深入讨论。针对具体问题，标准起草小组于2020年4月16日再次召开线上会议进行讨论。会后形成标准的征求意见稿。

二、编制原则和确定标准主要内容的依据

本标准按照GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》给出的规则起草。等同转化ISO 5840-1:2015《Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses — Part 1:General requirements》，并根据国内法律法规对其进行格式、非技术内容修正，并进行验证试验。

三、标准的主要内容

标准中规定了外科植入式人工心脏瓣膜的临床前体外评价、体内评价和临床评价的参数和方法；列明了外科植入式人工心脏瓣膜加工、植入和使用过程可能的风险来源、失效模式，并规定了风险分析、风险评估和风险控制的原则。

四、主要实验（或验证）的分析、综述报告、技术经济论证、预期的经济效果。

为保证标准验证结论的可重复性、可靠性和准确性，中检院两次组织召开验证方案研讨会，目前验证实验正在进行中。

五、采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国际、

国外同类标准水平的对比情况，或与测试的国外样品、样机的有关数据对比情况。

该标准等同采用 ISO 5840-2: 2015《Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses — Part 2:Surgically implanted heart valve substitutes》。

六、与有关的现行法令、法规和强制性国家标准、行业标准的关系。

标准内容与我国现行法律法规和强制性国家标准、行业标准无冲突和交叉。

七、重大分歧意见的处理经过和依据。

无。

八、国家标准作为强制性标准或推荐性标准的建议。

建议本标准按强制性国家标准实施。

九、贯彻行业标准的要求和措施建议（包括组织措施、技术措施、过渡办法等内容）

本标准与现行有效版本 GB 12279-2008 相比，评价项目增加的比较，检验方法也比较新，相关企业和检测机构需对其进行标准方法的确认，所需时间相对较长。综合考虑目前标准的宣贯时间、标准使用者所需必要的相关技术及管理的准备和调

整时间等因素，目前建议标准过渡期为 1 年，再根据征求意见及审定会情况进行调整。在标准发布后实施前召开标准宣贯会对标准内容予以说明。

十、废止现行有关标准的建议

标准实施后，可与 GB12279.1 一起替代 GB 12279-2008。

十一、其他需要说明的事项

无

标准起草工作组

2020 年 4 月