



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1449.3—2016/ISO 5840-3:2013

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

Cardiovascular implants—Cardiac valve prostheses—Part 3: Heart valve
substitutes implanted by transcatheter techniques

(ISO 5840-3: 2013, IDT)

2016-01-26 发布

2017-01-01 实施



国家食品药品监督管理总局 发布

目 次

前言	I
引言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	2
4 缩略语	8
5 基本要求	9
6 器械描述	9
7 设计验证测试和分析/设计确认	12
附录 A (资料性附录) 本标准条文的原理	25
附录 B (资料性附录) 经导管瓣膜示图、组件和输送系统	28
附录 C (规范性附录) 包装	33
附录 D (规范性附录) 产品标签、使用说明书和培训	34
附录 E (规范性附录) 灭菌	37
附录 F (资料性附录) 瓣膜描述	38
附录 G (资料性附录) 经导管瓣膜的危害、相关失效模式和评价方法	40
附录 H (资料性附录) 儿科器械的体外测试指导原则	44
附录 I (资料性附录) 使用性能标准的统计程序	47
附录 J (资料性附录) 经导管瓣膜及其组件的一些物理和材料属性的示例和定义	48
附录 K (资料性附录) 适用于人工心脏瓣膜材料和组件测试的标准示例	58
附录 L (资料性附录) 支撑结构材料原始的及处理后的机械性能	63
附录 M (资料性附录) 腐蚀评估	64
附录 N (资料性附录) 流体动力学性能验证指导原则	67
附录 O (资料性附录) 耐久性测试	70
附录 P (资料性附录) 疲劳评估	72
附录 Q (资料性附录) 临床前体内评价	77
附录 R (规范性附录) 临床研究过程中的不良事件分类	79
附录 S (资料性附录) 超声心动图方案	83
参考文献	85

前 言

YY/T 1449《心血管植入物 人工心脏瓣膜》已经或计划发布以下部分：

- 第1部分：总则；
- 第2部分：外科植入式人工心脏瓣膜；
- 第3部分：经导管植入式人工心脏瓣膜；
- 第4部分：瓣膜修复产品；
- 第5部分：同种异体瓣膜。

本部分为 YY/T 1449 的第3部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分使用翻译法等同采用 ISO 5840-3:2013《心血管植入物 人工心脏瓣膜 经导管植入式人工心脏瓣膜》。

与本部分中规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下：

- 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 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/T 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 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 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 22442-2:2007, 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 0970—2013 含动物源性材料的一次性使用医疗器械的灭菌 液体灭菌剂灭菌的确认和常规控制 (ISO 14160:1998, IDT)。

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。

本部分由国家食品药品监督管理总局提出。

本部分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。

本部分起草单位：中国食品药品检定研究院、天津医疗器械质量监督检验中心、佰仁医疗科技有限公司、微创医疗器械(上海)有限公司、北京航空航天大学、先健科技(深圳)有限公司。

本部分主要起草人：刘丽、汤京龙、王硕、王迎、尚汝瑶、樊瑜波、张德元、李妙静、李勇、李雨、高峰、吴嘉、缪辉、李佳、邵安良、冯晓明、王春仁。

引 言

迄今为止,还没有一种人工心脏瓣膜达到理想的程度。

本部分是由从事人工心脏瓣膜研究及其开发的专家组制定的。为了不阻碍技术的发展和 innovation,本标准的条文在某些领域未做规定。因此,本部分未规定最终产品的性能要求,但规定了试验类型、试验方法和/或对试验仪器的要求,并要求对试验方法和试验结果文件化。本标准所关心的是最大限度地确保产品质量、帮助医生选择人工心脏瓣膜,及便于在术中操作。重点是规范体外试验的类型、临床前体内评价和临床评价、所有体外试验和临床前体内评价及临床评价的报告,以及人工心脏瓣膜的包装和标签。有关体外试验、临床前体内评价和临床评价的过程是阐明产品投放市场前所要求的过程并确保后续一系列问题能得到迅速确认和处理。

关于体外试验和报告,除了基本材料的力学特性、物理特性、化学特性、生物相容性外,本标准还包含了经导管瓣膜及其输送系统最重要的流体动力学性能和耐久性。本标准未规定流体动力学性能和耐久性试验的确切试验方法,但对测试仪器提出了指导原则。

在人工心脏瓣膜技术领域,随着知识的增长和技术的改进,本标准宜被修改、更新和修订。

本标准与 GB 12279—2008 结合使用。

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

1 范围

本部分概括了通过风险管理来验证/确认经导管植入式人工心脏瓣膜(以下简称经导管瓣膜)的设计和制造的方法,通过风险评估选择适当的验证/确认试验和方法。这些试验包括经导管瓣膜及其材料和组件的物理、化学、生物和机械性能测试,还包括经导管瓣膜成品的临床前体内评价和临床评价。

本部分规定了在有足够科学和临床数据的支持下的经导管瓣膜的操作条件和性能要求。

本部分适用于所有预期将经导管瓣膜植入到人体心脏中的器械。

本部分既适用于新开发的和改进的经导管瓣膜,也适用于植入经导管瓣膜及确定经导管瓣膜尺寸所需的辅件、包装和标签。

本部分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。

本部分不适用于瓣中瓣结构的人工心脏瓣膜和同种异体瓣膜。

本部分未给出非传统外科植入的人工心脏瓣膜(例如,无缝合)的具体要求。对此类器械的要求,应参考本部分和 GB 12279—2008 中的相关条款。

注:附录 A 说明了本标准条款的基本原理。

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。

ISO 10993-1 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(Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing within a risk management process)

ISO 10993-2 医疗器械生物学评价 第2部分:动物福利要求(Biological evaluation of medical devices—Part 2: Animal welfare requirements)

ISO 11135-1 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷灭菌 第1部分:医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求(Sterilization of health care products—Ethylene oxide—Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices)

ISO/TS 11135-2 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷灭菌 第2部分:ISO 11135-1 应用指南(Sterilization of health care products—Ethylene oxide—Part 2: Guidance on the application of ISO 11135-1)

ISO 11137-1 医疗保健产品灭菌 辐射灭菌 第1部分:医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求(Sterilization of health care products—Radiation—Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices)

ISO 11137-2 医疗保健产品灭菌 辐射灭菌 第2部分:建立灭菌剂量(Sterilization of health care products—Radiation—Part 2: Establishing the sterilization dose)

ISO 11137-3 医疗保健产品灭菌 辐射灭菌 第3部分:剂量测量指南(Sterilization of health care products—Radiation—Part 3: Guidance on dosimetric aspects)

ISO 11607-1 最终灭菌医疗器械的包装 第1部分:材料、无菌屏障系统和包装系统要求(Packaging for terminally sterilized medical devices—Part 1: Requirements for materials, sterile barrier sys-

tems and packaging systems)

ISO 11607-2 最终灭菌医疗器械的包装 第2部分:成形、密封和装配过程的确认要求(Packaging for terminally sterilized medical devices—Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes)

ISO 14155 人体用医疗器械临床调查 临床试验质量管理规范(Clinical investigation of medical devices for human subjects—Good clinical practice)

ISO 14160 医疗保健产品灭菌 使用动物组织及其衍生物的一次性医疗器械用液体化学灭菌剂 医疗器械灭菌工艺的表征、开发、确认和常规控制要求(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 device)

ISO 14630:2012 无源外科植入物 通用要求(Non-active surgical implants—General requirements)

ISO 14937 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(Sterilization of health care products—General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices)

ISO 14971 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用(Medical devices —Application of risk management to medical devices)

ISO 17665-1 保健产品的灭菌.辐射.第1部分:医疗器件消毒过程的制定、确认和常规控制的要求(Sterilization of health care products—Moist heat—Part 1 Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices)

ISO 22442-1 使用动物组织及其衍生物的医疗器械 第1部分:风险管理的应用(Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 1: Application of risk management)

ISO 22442-2 使用动物组织及其衍生物的医疗器械 第2部分:来源、收集与处置的控制(Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives —Part 2: Controls on sourcing, collection and handling)

ISO 22442-3 使用动物组织及其衍生物的医疗器械 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[Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents]

ISO/IEC 17025 检测和校准实验室能力的通用要求(General requirements for the competence of testing and calibration laboratories)

IEC 62366 医疗器械 将可用性工程应用于医疗器械(Medical devices—Application of usability engineering to medical devices)

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

辅件 accessories

辅助经导管瓣膜完成植入过程所需要的专用工具。

3.2

不良事件 adverse event; AE

受试者发生的不良医疗事件,该事件未必与研究治疗有因果关系。

注：不良事件可能是一个不期望发生的或未预见的体征（包括实验室检查异常）症状或疾病，这些可能是一过性或永久性的，这些可能与人工心脏瓣膜的植入或植入过程有关联，也可能没有关联。

3.3

动脉舒张末压 **arterial end diastolic pressure**

舒张期最低主动脉压。

3.4

动脉收缩压峰值 **arterial peak systolic pressure**

收缩期最高主动脉压。

3.5

反向压力 **back pressure**

瓣膜闭合时瓣膜两边的压差。

3.6

体表面积 **body surface area**

A_{bs}

人体总的表面积(m^2)。

注：人体表面积可按 Mosteller 公式进行计算，即体重(kg)×身高(cm)/3 600 的平方根。

3.7

心脏指数 **cardiac index**

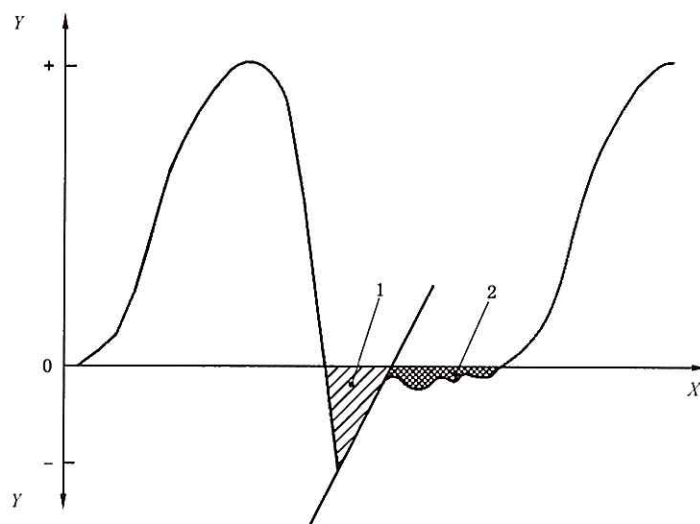
心输出量($CO, L/min$)/体表面积(A_{bs}, m^2)，单位为 $L/(min \cdot m^2)$ 。

3.8

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 —— 关闭量；

2 —— 泄漏量。

图 1 一个循环周期流量波形和返流体积示意图

3.9

涂层 coating

用于人工心脏瓣膜表面以改变其物理或化学性能的薄膜材料。

3.10

顺应性 compliance

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

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

式中:

C ——顺应性(径向变化),单位为%/100 mmHg;

p_1 ——舒张压,单位为毫米汞柱(mmHg);

p_2 ——收缩压,单位为毫米汞柱(mmHg);

r_1 —— p_1 上的内径,单位为毫米(mm);

r_2 —— p_2 上的内径,单位为毫米(mm);

[ISO 25539-1, D.5.3.19.5]

3.11

组件连结材料 component-joining material

用于将人工心脏瓣膜的组件装配起来的材料,如缝线、粘胶或焊剂,并以此成为植入器械的部件。

注:参见附录B中的示意图。

3.12

循环 cycle

在脉动流条件下,测试的心脏瓣膜完成一次启闭动作的过程。

3.13

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)。

3.14

输送路径 delivery approach

将植入物输送到植入部位的体内途径(例如,经股动脉、经心尖、经心脏间隔)。

3.15

输送系统 delivery system

将植入物送到植入部位的导管或相关器械系统。

3.16

瓣膜展开直径 deployed valve diameter

植入器械在目标植入部位呈理想的圆形展开后的外部直径(mm)。

3.17

瓣膜脱落 device embolization

从预期的和记录的最初位置错位至一个非预期且无治疗效果的位置。

3.18

瓣膜失效 device failure

瓣膜的结构及功能毁损。

3.19

瓣膜移位 device migration

瓣膜从植入部位的最初位置发生的可探测的移动或位移,该移动或位移尚未达到脱落的程度。

3.20

有效瓣口面积 **effective orifice area**

EOA

从流量和压力或速度数据得出的瓣膜开口面积。

3.21

失效模式 **failure mode**

瓣膜失效机理。

注：失效模式的例子有支撑结构的严重断裂、钙化和脱垂。

3.22

随访 **follow-up**

对已置换人工心脏瓣膜的患者持续评估。

3.23

前向流量 **forward flow volume**

一次循环中在前向流阶段从测试瓣膜中通过的流体体积。

3.24

断裂 **fracture**

之前完好的经导管瓣膜其任何部分在应力或张力作用下出现的结构破裂。

3.25

人工心脏瓣膜 **heart valve substitute**

用于代替天然心脏瓣膜的器械。

注：参见附录 B 中的示意图。

3.26

成像模式 **imaging modality**

用于协助将植入物输送至植入部位和/或从植入部位回撤的成像方法，同时可以用于植入后对瓣膜进行评价。

3.27

植入部位 **implant site**

经导管瓣膜的预期展开位置。

3.28

预期使用 **intended use**

根据制造商提供的规范、说明书和相关信息使用产品、处理或保养。

3.29

泄漏量 **leakage volume**

一次循环返流量中通过关闭的瓣膜与泄漏有关的部分流量，包括瓣中泄漏量和瓣周泄漏量。

注：关闭量与泄漏量的分界点是标准规定确定的（图 1 是线性外推的一个实例）。

3.30

平均动脉压 **mean arterial pressure**

一个循环周期中主动脉压对时间的算术平均值。

3.31

平均跨瓣压差 **mean pressure difference**

循环的前向流阶段，瓣膜两侧正向压差对时间的算术平均值。

3.32

非结构性瓣膜功能障碍 **non-structural valve dysfunction**

非经导管瓣膜本身的原因导致的瓣膜功能障碍（狭窄、返流或两者兼有）。

3.33

瓣阀/瓣叶 occluder/leaf let

抑制反向流的组件。

注：参见附录 B 中的示图。

3.34

瓣周泄漏量 paravalvular leakage volume

在一个循环过程中,瓣膜闭合时瓣周的泄漏量。

3.35

参照瓣膜 reference valve

已有临床实践的人工心脏瓣膜,用于对测试瓣膜的临床前和临床评价的对照。

3.36

返流百分比 regurgitant fraction

返流量与前向流量的百分比。

3.37

返流量 regurgitant volume

循环周期内反向通过瓣膜的流量,包括关闭量和泄漏量之和。

注：参见图 1。

3.38

重新定位 repositioning

通过全部或部分的再次释放以改变部分或全部展开的瓣膜的植入位置。

3.39

撤除 retrieval

收回部分或全部展开的瓣膜。

3.40

风险 risk

伤害发生概率与伤害严重程度的结合。

[ISO 14971,定义 2.16]

3.41

风险分析 risk analysis

对现有信息进行系统化使用从而识别出危害并评估相关的风险。

[ISO 14971,定义 2.17]

3.42

风险评定 risk assessment

包括风险分析和风险评价的全部过程。

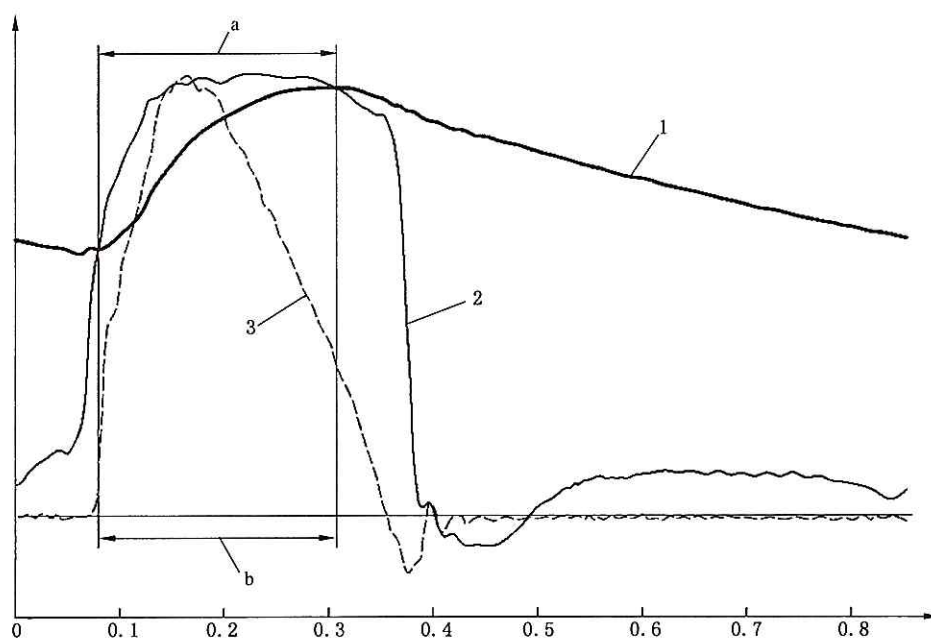
[ISO 14971,定义 2.18]

3.43

前向流均方根 root mean square forward flow,RMS forward flow

在循环前向流阶段的正压差阶段,通过测试的人工心脏瓣膜流量的平方对时间平均值的平方根。

注：参见图 2。



说明:

1——主动脉压力;

2——左心室压力;

3——主动脉流速;

a——正压范围;

b—— Q_{RMS} 范围。

图2 主动脉前向流间隔的正压周期示意图

3.44

安全性 safety

无不可接受的风险。

[ISO 14971, 定义 2.24]

3.45

严重度 severity

可能伤害的估量。

[ISO 14971, 定义 2.25]

3.46

特殊过程 special processes

产品不能通过检验或测试得到充分验证的过程。

3.47

无菌保证水平 sterility assurance level; SAL

SAL

灭菌后单位产品检出存活微生物的概率。

注: 无菌水平术语是定量的, 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。

[GB/T 19971—2005, 定义 2.41]

3.48

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的存活以概率表示。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: 参见无菌保证水平[3.47]。

[GB/T 19971—2005,定义 2.42]

3.49

结构组件失效 structural component failure

导致瓣膜的功能不再可接受和/或导致不良事件发生的支撑结构完整性的退化(例如,支撑杆断裂)。

3.50

结构性瓣膜功能障碍 structural valve dysfunction

经导管瓣膜自身结构异常导致的瓣膜功能障碍(狭窄和/或瓣中泄漏和/或瓣周泄漏)。

3.51

支撑结构 support structure

经导管瓣膜中承受瓣膜和植入部位的载荷并将其固定在植入部位的部分。

3.52

外科植入式人工心脏瓣膜 surgically implanted heart valve substitute

通常需要心脏直视并通过体外循环技术植入的人工心脏瓣膜。

3.53

经导管植入式人工心脏瓣膜 transcatheter heart valve substitute

通常无需心脏直视并在非体外循环下植入的人工心脏瓣膜。

3.54

经导管植入式人工心脏瓣膜系统 transcatheter heart valve system

包括可植入的瓣膜、输送系统、辅件、包装、标签和说明书。

3.55

瓣口泄漏量 transvalvular leakage volume

在一个循环过程中,瓣膜闭合时通过瓣口的泄漏量。

3.56

可用性 usability

确立有效性、使用效率、用户易学性和用户满意度的用户界面特性。

3.57

瓣膜装载 valve loading

在生产或临床使用过程中,减小半径尺寸,把瓣膜安装到输送系统的过程。

4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

AE:不良事件(Adverse event)

EOA:有效瓣口面积(Effective orifice area)

AWT:加速磨损试验(Accelerated wear testing)

CFD:计算流体动力学(Computational fluid dynamics)

ECG:心电图(Electrocardiogram)
 FEA:有限元分析(Finite element analysis)
 IFU:使用说明书(Instructions for use)
 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)

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,预期的器械输送路径/过程,器械预期寿命,货架寿命,运输/储存的极限要求,以及器械预期发生作用的生理环境。制造商应仔细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。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。

表1 用于左心人工心脏瓣膜使用环境——成人

参数	一般条件			
环境介质	心内/血液中			
温度	34℃~42℃			
心率	30 bpm ~ 200 bpm			
心输出量	3 L/min ~ 15 L/min			
患者自身条件产生的 血压和合成压力 载荷	动脉峰值收缩压 mmHg	动脉末期舒张压 mmHg	通过闭合瓣膜的峰值压差 ^a	
			主动脉 Δp_A mmHg	二尖瓣 Δp_M mmHg
正常血压	120	80	100	120
低血压	60	40	50	60
高血压				
轻度	140 ~ 159	90 ~ 99	115 ~ 129	140 ~ 159
中度	160 ~ 179	100 ~ 109	130 ~ 144	160 ~ 179
严重	180 ~ 209	110 ~ 119	145 ~ 164	180 ~ 209
非常严重	≥210	≥120	≥165	≥210

表 1 (续)

参数	一般条件
^a 通过闭合主动脉瓣膜的峰值压差用以下关系进行评估： —— Δp_{Aortic} 约为主动脉瓣关闭尖峰处的压力。假定左心室压力为零， $\Delta p_{\text{Aortic}} = \text{舒张末期压力} + 1/2(\text{动脉峰值收缩压} - \text{动脉末期舒张压})$ 。 ——通过闭合二尖瓣的峰值压差评估为等同动脉峰值收缩压。	

表 2 用于右心人工心脏瓣膜使用环境——成人

参数	一般条件			
环境介质	心内/血液中			
温度	34 °C ~ 42 °C			
心率	30 bpm ~ 200 bpm			
心输出量	3 L/min ~ 15 L/min			
前向流量	25 mL ~ 100 mL			
患者自身条件产生的 血压和合成压力 载荷	右心室峰值收缩压 mmHg	肺动脉末期舒张压 mmHg	通过闭合瓣膜的峰值压差 ^a	
			肺动脉 Δp_p mmHg	三尖瓣 Δp_T mmHg
正常血压	18 ~ 35	8 ~ 15	13 ~ 25	18 ~ 35
低血压	15	5	10	15
高血压				
轻度	40 ~ 49	15 ~ 19	28 ~ 34	40 ~ 49
中度	50 ~ 59	20 ~ 24	35 ~ 42	50 ~ 59
严重	60 ~ 84	25 ~ 34	43 ~ 59	60 ~ 84
非常严重	85 ~ 120	≥ 35	60 ~ 78	85 ~ 120
^a 通过闭合肺动脉瓣的峰值压差用以下关系进行评估： —— $\Delta p_{\text{pulmonic}}$ 约为肺动脉瓣关闭尖峰处的压力。假定右心室压力为零， $\Delta p_{\text{pulmonic}} = \text{肺动脉末期舒张压} + 1/2(\text{右心室峰值收缩压} - \text{肺动脉末期舒张压})$ 。 ——通过闭合三尖瓣的峰压差评估为等同右心室峰值收缩压。				

6.2.2 性能规范

制造商应建立(例如,定义、文件化和执行)器械的临床性能要求和相应的器械性能规范以符合预期使用和企业对器械的要求。下述经导管瓣膜的预期临床和器械性能特征描述了经导管瓣膜系统的安全性。

6.2.2.1 植入器械

设计属性应满足 ISO 14630:2012 第 5 章的要求。经导管瓣膜的预期性能应至少考虑以下方面:

- 一致、准确和安全地装载至输送系统的能力;
- 一致、准确和安全地释放的能力;

- c) 安全撤除和/或重新定位的能力(如适用);
- d) 确保有效固定在目标植入部位的能力;
- e) 在器械的预期寿命内保持结构和功能完整性的能力;
- f) 在植入部位与解剖结构一致的能力(例如,在主动脉位置可能会影响冠脉口、二尖瓣叶前段、房室束);
- g) 允许血液前向流动,可伴有可接受的较小平均压差;
- h) 防止血液反向流动,可伴有可接受的少量返流(包括瓣周漏);
- i) 在器械预期寿命内防止移位和脱落的能力;
- j) 尽可能减少其所导致的溶血;
- k) 尽可能减少其所导致血栓形成;
- l) 在目标患者人群体内的预期应用中保持其功能性。

6.2.2.2 输送系统

满足输送系统预期性能的设计属性应考虑至少以下方面:

- a) 允许经导管瓣膜准确和安全地进入、输送、放置和释放至预期植入部位的能力;
- b) 允许经导管瓣膜在释放前后输送系统一致和安全地撤除的能力;
- c) 尽可能减少其所导致的溶血;
- d) 尽可能减少其所导致血栓形成;
- e) 失血最小化的能力(止血);
- f) 撤除、重新定位和/或移除经导管瓣膜的能力(如适用)。

6.2.2.3 经导管瓣膜系统

满足经导管瓣膜系统预期性能的设计属性应至少考虑以下方面:

- a) 经导管瓣膜系统与 ISO 10993-1 以及 ISO 10993(所有部分)中其他适用部分的符合性;
- b) 经导管瓣膜系统在 X 射线或其他成像模式下的可视性;
- c) 磁共振成像(MRI)兼容性;
- d) 在植入前,经导管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 植入过程

整个系统应给预期用户提供术前、术中和术后安全有效的操作要求,并达到期望的目标。应包括预期用户完成手术使用所有其他工具和辅件。

注:关于如何确定并建立与系统使用相关的设计属性以指导植入手术的指南,参见 IEC 62366。

6.2.4 包装、标签和灭菌

经导管心脏瓣膜系统应满足附录 C、附录 D 和附录 E 中分别对包装、标签和灭菌的要求。

制造商应在标签方面提供足够的信息和指导,包括植入部位的准备(例如,球囊瓣膜成形术),适合的植入物尺寸的准确选择以及经导管瓣膜的可靠植入。

6.3 设计输出

制造商应建立(例如,定义、文件化和执行)一个完整的经导管瓣膜系统的规范,包括组件和组装规范、输送系统、辅件、包装和标签。附录 F 列出了可用于描述不同瓣膜型号的术语。除了人工心脏瓣膜系统的物理组件,宜考虑把植入手术本身视为心脏瓣膜治疗安全有效的一项重要因素。

6.4 设计转换(制造验证/确认)

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

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。

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:参见 ISO 13485。

6.5 风险管理

制造商应根据 ISO 14971 定义和执行风险管理程序。

附录 G 列举了针对人工心脏瓣膜的潜在危害,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经导管瓣膜系统(设计输出满足设计输入)。制造商应建立从风险分析中识别出的相关危害的测试。测试方案应识别测试目的,测试计划,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。

制造商应对经导管瓣膜系统进行设计确认。

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,过程处理中所用到的最大化学剂量,老化,以及任何导管装载和释放步骤(包括重新定位和回收,如适用),适当时,应说明测试样品不同于成品的任何偏离的合理性。

7.2.1.2 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,但应至少包括最大和最小尺寸,根据使用说明书确定最大和最小的释放直径。取样应确保充分代表在器械制造中预期的多样性。应提供器械尺寸选择的原理。

7.2.1.3 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。在此定义的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。

7.2.1.4 在测试方式使用到模拟体内条件时,应考虑表 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附录 H。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。

7.2.1.5 应对验证测试的方法进行适当的确认。参考 ISO 17905 的适用部分。

7.2.1.6 每份测试报告应包括:

- a) 测试原理;
- b) 测试经导管瓣膜系统测试元件的识别和描述(例如,批号);

- c) 适当时,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) 测试方法的描述,包括模拟预期使用的预处理;
- 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(如附录 I 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,根据经导管瓣膜组件(例如,支撑结构,瓣叶)的特定设计应用,对瓣膜组件性能进行评估。应符合 ISO 14630:2012 第 6 章中关于材料的要求。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。例如,依赖形状记忆性能的材料应进行测试以评估其相变转换性能。

7.2.2.2 生物安全性

经导管瓣膜系统材料和组件的生物相容性应参照 ISO 10993-1。记录在风险管理中的试验方案应包括足够合理的生物相容性评估项目,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 ISO 10993-1 中要求的但未执行的测试的理由。在识别生物安全性的危害等级阶段,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经导管瓣膜,应根据 ISO 22442-1、ISO 22442-2、ISO 22442-3 对这些材料使用相关的风险进行评价。

7.2.2.3 材料和机械性能测试

组成经导管瓣膜系统及其元件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,应说明用于经导管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:a)结构组件原材料,b)结构组件在最终加工状态,c)在适当的导管装载和释放后的成品器械状态。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)。附录 J 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。附录 K 提供了可能适用于材料和组件测试的标准。附录 L 提供了原材料和处理后材料其机械性能表征方面的指南。附录 M 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,以提供经导管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。应使用与使用说明书一致的装载和释放步骤将植入物释放到测试装置中。测试腔应代表目标患者人群植入部位的关键特性(例如,顺应性,几何外形)。制造商应说明测试腔细节的合理性。应对测试系统的测量精度和可重复性进行评价和文件化。

附录 N 提供了执行和报告流体动力学测试的指导原则。应根据风险评估结果来定义方案的细节。

表 3 和表 4 提供了瓣膜释放后不同直径(单位:mm)的最低性能要求,应用作评估经导管瓣膜性能的参考框架。表 3 和表 4 中的参数是基于假设释放后瓣膜截面是圆形的直径;然而,应评价其他释放后形状(例如,圆形、非圆形)。对于不在表 3 和表 4 所列范围的释放后瓣膜直径,制造商应提供性能参数的合理说明。在对返流进行评估时,制造商应分别评价瓣口返流量以及瓣口和瓣周的返流总量,以用于

与表 3 和表 4 中列出的对应值进行对比。如有效瓣口面积和返流百分比达不到表 3 和表 4 的要求,制造商应说明数据的合理性。应至少描述最大和最小的预期释放直径的瓣膜的性能;在植入部位相关区域的释放后瓣膜直径会比未受限制的瓣膜直径小。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,平均主动脉压力=100 mmHg,心脏收缩期百分比=35%。这些脉动流条件是基于健康正常成人而得出的,并不适用于儿科器械评价(参见附录 H 的儿科参数)。最低性能要求是基于已发表的科学文献中的数值。

表 3 器械最低性能要求,主动脉瓣

参数	瓣膜在植入部位的展开直径 mm							
	17	19	21	23	25	27	29	31
A_{EO}/cm^2 $\geq$	0.70	0.85	1.05	1.25	1.45	1.70	1.95	2.25
瓣口返流百分比(占前向流量)/% $\leq$	10	10	10	10	15	15	20	20
总返流百分比(占前向流量)/% $\leq$	15	15	20	20	20	20	25	25

表 4 器械最低性能要求,二尖瓣

参数	瓣膜在植入部位的展开直径 mm					
	23	25	27	29	31	33
A_{EO}/cm^2 $\geq$	1.05	1.25	1.45	1.65	1.90	2.15
瓣口返流百分比(占前向流量)/% $\leq$	15	15	15	20	20	20
总返流百分比(占前向流量)/% $\leq$	20	20	20	25	25	25

总返流百分比应包括关闭量,瓣口泄漏量和瓣周泄漏量。

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

式中:

EOA ——有效瓣口面积,单位为平方厘米(cm^2);

$q_{v_{RMS}}$ ——正压差期间的前向流(mL/s)均方根;

Δp ——平均压差(在正压差期间所测)单位为毫米汞柱(mmHg);

ρ ——测试液的密度,单位为克每立方厘米(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 3 和表 4 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。

注 3: RMS 前向流采用以下方程进行计算:

$$q_{v_{RMS}} = \sqrt{\frac{\int_{t_1}^{t_2} q_{v(t)}^2 dt}{t_2 - t_1}}$$

式中:

$q_{v_{RMS}}$ ——均方根前向流;

$q_{v(t)}$ —— t 时刻的瞬时流量;

t_1 ——正压初始时刻;

t_2 ——正压结束时刻。

注: 使用 q_{VRMS} 的原理: 由于瞬时压差与瞬时速度的平方成正比, 而这是所要求的平均压差。

7.2.4 结构性能评估

应评估植入物承受负载和/或变形的能力, 以评价与潜在的结构失效模式相关的风险。

7.2.4.1 器械耐久性评估

应评估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, 所有经导管瓣膜均需进行耐久性测试, 保证经导管瓣膜在体外至少 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瓣膜(瓣叶/瓣膜)材料, 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。

应符合 7.2.1.1 的要求。在测试每个瓣膜的尺寸时, 应在相同的流体动力学负载条件下对一个等效尺寸的参照瓣膜进行测试。测试应在与表 1 或表 2 中规定的正常血压条件一致的压差下进行。关于儿科人群测试条件的指导原则参见附录 H。在耐久性测试中, 至少 95% 的循环要达到通过闭合瓣膜的压差峰值。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 H 中定义的压差。耐久性测试中所用循环率应基于瓣膜设计、预期失效模式和随时间变化的材料性能进行合理性说明。测试瓣膜在测试过程中应在正常血压条件下(参见表 1、表 2 和附录 H)完成瓣叶/瓣膜的全幅运动。

如果同一经导管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。应考虑释放后瓣膜的不同截面形状(例如, 圆形、非圆形)和预期操作温度。另外, 测试固定装置的设计应能够代表目标植入部位的关键特征(例如, 顺应性, 几何外形)。

应使用与使用说明书一致的负载和释放步骤将植入物释放到测试固定装置中。应以一定频率定期(例如, 每天或每周)观察耐久性测试中经受动态循环的瓣膜。定期评价瓣膜功能的间隔应不超过 50×10^6 次循环。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并记录。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。

应进行动态失效模式测试。附录 O 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。

7.2.4.2 器械结构性组件疲劳评估

应评估经导管瓣膜支撑结构的疲劳性能; 应适当考虑支撑结构的所有构成组件, 包括锚定特征。除非特定器械的标签明确标示了期望的体内器械寿命, 否则应进行测试说明合理的保证支撑结构在关键负载模式下经受至少 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, 应进行测试支持标签所示。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附录 H。另外, 应详细说明在瓣膜关闭过程中, 由瓣叶/瓣膜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, 以及任何导管压握、载荷和释放步骤。应考虑释放后器械形状的预期变化。器械应在预期的操作温度和环境条件下测试。另外, 测试固定装置的设计应能够代表目

标植入部位的关键特征(例如,顺应性,几何外形)。应使用与使用说明书一致的装载和释放步骤将植入物释放到测试固定装置。

经确认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,有必要包括瓣叶/瓣膜闭合动态的运动过程所造成的载荷。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 P 和附录 L 提供了建议的指导原则。

7.2.4.3 组件腐蚀评估

应评估构成经导管瓣膜系统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。附录 M 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。

7.2.5 附加的植入物设计评价要求

以下的植入物设计评价要求应适当应用。应对不适用于特殊设计的要求进行合理说明。附加的植入物设计评价需求可以符合 ISO 25539-1。制造商应定义所有基于特定器械设计的风险评估结果适用的需求。

7.2.5.1 器械抗移位性能

应在模拟操作条件下评估可植入器械保持在目标植入部位的能力。应考虑释放后形态、释放后尺寸、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。适用时,应考虑表 1 和表 2 规定的压力条件和其他载荷条件。儿童人群建议测试条件参见附录 H 指导原则。一个评估器械抗移位性能的合适方法是利用逐步提高压力方式进行脉动测试。

7.2.5.2 器械 MRI 安全性

制造商应根据 ASTM 标准 F2052、F2213、F2182、F2119 和 F2053 来评价植入物在使用 MRI 时的安全性和兼容性。

7.2.5.3 植入短缩率(长度相对直径的变化)

制造商应确定植入物长度与其释放后直径之间的关系。器械长度会随着释放后直径的变化而改变,这取决于器械的设计。特定植入物的长度会影响其功能。

7.2.5.4 抗挤压性能

制造商应确定在一个直径范围施加挤压(该范围跨过了使用说明书规定的推荐释放后直径范围),支撑结构抗形变的能力。这通过以下评价完成:

- 通过径向载荷抗挤压测试来测量当非自膨式支撑结构受到均匀的径向压力时抵抗永久形变的能力;
- 通过轴向抗挤压测试来测量当器械受到均匀的轴向压力时支撑结构抵抗永久形变的能力。

7.2.5.5 回缩性能(球扩式支架)

在植入物释放后确定器械直径弹性回缩的程度(器械直径减少的百分比)。在选择推荐尺寸时应考

考虑回缩性能。

7.2.5.6 尺寸验证

确定相应的尺寸与设计规范一致。

7.2.5.7 径向支撑力

对于自膨式支撑结构,制造商应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J镍钛合金的特定定义。

7.2.5.8 慢性外向力(COF)

对于自膨式支撑结构,制造商应表征以下支架的外扩力:支架被压缩到使用说明书规定的最小压握使用直径后,向最大非约束直径扩张而产生的外向力。因支撑结构设计不同,支撑结构不同区域的慢性外向力有可能不同,应分别评价。参见附录J镍钛合金的特定定义。

7.2.6 输送系统设计评价要求

在此规定的输送系统设计评价要求的定义是以 ISO 25539-1 和 ISO 10555-1 为基础。对于那些不适用的要求应说明合理性。制造商应基于特定输送系统的设计和输送路径(例如,经股、经心尖)的风险评估结果来定义所有适用要求。

7.2.6.1 植入物和输送系统的相互作用

制造商应在使用过程中根据使用说明书评价植入物和输送系统之间的相互作用以确保植入物或输送系统没有损伤发生。适用时,应评价以下方面:

- 器械压握/装载和连接到输送系统;
- 器械装载到输送鞘中;
- 器械在目标植入部位定位/释放;
- 器械重新定位/回收(如适用),包括如果立刻再次使用瓣膜的损伤;
- 输送系统从患者体内撤除;
- 组件尺寸与辅件器械的兼容性。

7.2.6.2 器械装载到输送系统

制造商应定义所有要评价的特定性能参数以验证器械装载到输送系统的安全性和可靠性。制造商应证明可植入器械根据使用说明书可靠地连接到输送系统,并满足连接性能要求,如:

- 器械和输送系统之间的连接强度;
- 不会对器械或输送系统造成损伤;
- 压握直径;
- 压握形态(均匀或非均匀);
- 器械进入到输送系统的正确方向;
- 分离力;
- 器械无菌;
- 器械清洗;
- 输送系统冲洗(排气);
- 组件尺寸与辅件器械的兼容性。

7.2.6.3 进入和释放的能力

制造商应证明器械和输送系统之间的连接应能根据使用说明书的操作充分保证安全、可重复和可靠地将器械输送到预期植入部位、从输送系统中释放器械以及从患者体内安全移除输送系统。制造商应定义所有要评估的特定性能参数以验证在预期植入部位器械释放的安全性和可靠性。如：

- 释放力；
- 所有与器械重新定位相关所要求的力(如适用)；
- 抗弯曲/扭结性能；
- 连结强度(拉伸和扭转)；
- 扭转力；
- 推送性；
- 追踪性；
- 采用经心尖输送路径时心尖同瓣环平面之间的进入角度；
- 止血性；
- 释放时间,包括限制或阻止血流时间和血流恢复时间；
- 组件尺寸与辅件器械的兼容性；
- 球囊特性(如适用)；
- 充盈/收缩时间；
- 植入物直径和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评估；
- 平均爆破压力；
- 额定爆破压力；
- 额定疲劳性能。

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,例如,支撑结构蠕变、静态压力测试、微粒产生、爆破压、爆破/周向强度、瓣叶动力学、器械回收能力、器械重新定位能力、器械后扩张效果。

7.2.8 可视性

应对采用制造商推荐的成像方式[例如,X射线,MRI,计算机断层扫描(CT)、超声心动图],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。

7.2.9 模拟使用

应使用模拟预期使用条件的模型来评价经导管瓣膜在预期使用部位安全、一致和准确释放的能力。评估包括辅助可植入器械的输送和植入所需要的经导管瓣膜系统所有元件。模型应考虑预期患者人群的解剖结构在血管、预期植入部位、温度影响、脉动流等方面的多样性。应提供模拟使用模型关键参数的合理说明。由于瓣膜位置和释放不准确造成的对瓣膜功能的影响以及非预期的解剖结构相互作用(例如,冠状动脉堵塞,二尖瓣前叶受阻)。有关的潜在危害应记录在风险评估中。

7.2.10 人为因素/可用性评估

模拟使用除了用于评估经导管瓣膜的功能性,也应作为根据 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或系统的预期用户在患者体内安全有效地输送

和释放器械。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或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。

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经导管瓣膜系统的输送、释放和成像特征以及经导管瓣膜的安全性和使用性能。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评估中识别的关键问题。为节约动物资源,可以使用替代植入部位(例如,长期肺动脉瓣置换替代主动脉瓣置换)、替代植入技术(例如:经心尖输送,外科手术)、短期和长期研究,以适应经导管瓣膜的特殊设计特点和不同品种动物特殊的解剖特点。由于不同品种动物解剖特点不同及非疾病动物模型的使用,可能需要更多依赖体外测试以评价移位、脱落和心脏瓣膜假体植入后在血液动力学影响下形状变化的潜在可能。

临床前体内评价:

- a) 评价经导管瓣膜的血液动力学性能反映预期临床使用的程度;
- b) 评价经导管瓣膜系统的输送释放、植入过程和成像特征。应考虑但不限于以下项目:
 - 1) 易用性;
 - 2) 输送系统操作特性(例如,推送性、追踪性);
 - 3) 相对于血流方向的瓣膜取向(注意器械成角、弯曲、扭结);
 - 4) 植入后经导管心脏瓣膜的形态和结构组件的改变;
 - 5) 成像特征;
 - 6) 人工心脏瓣膜移位或脱落;
 - 7) 人工心脏瓣膜回收和再释放的能力,如适用;
- c) 评估人工心脏瓣膜的体内反应。应考虑但不限于以下项目:
 - 1) 愈合特性(例如,血管翳形成、组织增生);
 - 2) 植入后形状和结构组件的变化对血流动力学的影响;
 - 3) 溶血;
 - 4) 血栓形成;
 - 5) 来自植入部位、输送器械或人工心脏瓣膜材料的脱落;
 - 6) 人工心脏瓣膜移位或脱落;
 - 7) 与流向相关的准确定位(注意器械成角、弯曲、扭结);
 - 8) 生物学反应(例如,发炎,排异);
 - 9) 钙化;
 - 10) 结构或非结构性功能障碍;
- d) 使用经导管瓣膜系统的最终临床设计和条件。系统应按照和预期临床使用相同的程序(例如,输送和释放器械的准备)来准备、释放和成像。也应考虑最大许可准备步骤的影响(例如,最长的灭菌周期,最长的压握时间,最长的压握周期):
 - 1) 如需要,可进行辅助性的短期研究以评价独特的器械设计和输送要求;
 - 2) 制造商应说明对需要植入到动物模型中的器械或系统进行任何修改的合理性;
- e) 将经导管瓣膜系统放在预期使用的位置上进行研究(例如,主动脉、二尖瓣、肺动脉);如果因动物物种特殊的解剖特性或非疾病动物模型的使用使得经导管瓣膜无法在预期使用部位进行评价,提供使用替代植入部位或替代植入操作手段的合理说明;

- f) 对照组应与试验组有同等的尺寸,并在完全相同的解剖和生理条件下进行试验;
- g) 由有相关经验和知识的试验机构来执行;
- h) 动物福利符合 ISO 10993-2 要求。

7.3.2 方法

附录 Q 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相似地模仿经导管瓣膜系统的临床使用和血液动力学性能(输送、释放、成像和测试人工心脏瓣膜)。一般认为瓣膜植入后出现的不良事件可能归因于植入的瓣膜、手术过程、和/或瓣膜植入的环境,包括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严重不良事件,以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)。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,但应报告。

用于植入试验的动物数量和参照人工心脏瓣膜应基于风险管评估说明每项测试的合理性。

对于长期试验,应根据实验研究的参数说明具体的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,但不少于 90 d。

尸检时应进行大体检查、放射检查及组织学检查,关注器械完整性和输送系统/器械相关病理学反应。试验报告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) 任何可检测到的病理学影响,包括但不限于:移位或脱落;与流向相关的瓣膜定位,记录成角、弯曲或扭结的出现;植入后结构组件的形态变化;血栓栓塞现象;血管翳形成;与经导管瓣膜相关和/或在主要器官的炎症反应;
- b) 所有大体或显微或放射图像可检测的经导管瓣膜结构性改变,以及输送系统的大体检查(例如,损伤、材料降解,形态或尺寸变化);
- c) 在术前、在观察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) 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、撤回和再释放;
- e) 评价相同的动物在某个心输出量范围内(例如,2.5 L/min~6 L/min)的血流动力学性能;
- f) 严重不良事件(例如,心肌梗死、严重心律失常、脱落)。参见 ISO 14155 中关于严重不良事件的定义;
- 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

执行临床前体内试验的实验室应出具实验报告,该报告应包括对风险评价的描述、完整的试验原始记录、试验数据及对数据的分析总结、论述,还应包括试验中严重不良事件、偏离方案的原因及其意义,附录 Q 中描述的评价结果。

测试报告应包括:

- a) 在手术中使用的每个系统组件(输送系统、经导管瓣膜和其他辅助器械)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、使用该模型的原因。每只动物的术前评价记录应包括动物性别、体重、年龄及健康状况;
- c) 描述成像技术、植入过程,包括输送、释放、尺寸测量技术、瓣膜位置和其他术中困难;
- d) 描述每只动物术前术后的临床过程,包括临床观察,用药及处理严重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) 数据的解释说明以及和经导管瓣膜系统临床安全性和使用性能相关的建议；
- h) 病理学家出具的报告，包括大体和放射检查以及每个取出的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，包括全身评价，以及来自人工心脏瓣膜的发现，如血栓栓塞或其他不良事件等。

测试报告的更多细节取决于定义的测试方案。

7.4 临床调查

7.4.1 总则

应对新的或变更的经导管瓣膜系统展开临床调查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。临床调查应根据本标准和 ISO 14155 来进行。

临床研究时应充分评估预期使用的经导管瓣膜系统。研究应包括对来自经导管瓣膜系统和手术操作风险相关的不良事件的评估。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）。

研究方案宜根据附录 R 和已公开的定义详细说明主要和次要研究终点，以及和不良事件相关的特定研究。适当时，对研究终点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和入选/排除标准的一致性。

应尽可能采取措施减少研究中的偏差，推荐使用独立的第三方监查根据预设准则分类临床事件，为减少易于受研究观察者影响的变量，推荐由核心实验室测量结果变量。

应建立安全监察计划以确保患者安全。数据安全监察委员会提供研究勘漏。

评估目的（随机/同期对照的优效性或非劣效性观察或注册研究等）和预计植入时间（例如，永久植入与预期再次瓣膜手术的过渡治疗）不同，研究设计可能不同。研究人群应代表器械上市后预期的患者人群。如果注册作为研究设计的一部分，应包含连续入选患者。更进一步，研究的设计应确保收集到所有患者一段时间后方案规定的随访信息，除非因患者要求退出。在这种情况下，这些患者的随访将在退出时结束，除此以外，根据当地有关患者隐私的法律要求，仍可能对生存者进行随访。

7.4.2 统计学注意事项

临床试验的规模、范围、和试验设计应基于（1）器械的预期使用，（2）风险分析结果，（3）评估措施，和（4）预期的临床结果。样本量的基本原理应文件化。制造商应提出和合理说明所使用的特定统计学方法，可采用概率论或者贝叶斯理论。如果使用贝叶斯理论，应预先设定模型中的先验信息。设计可以使用固定的样本量或预先设定的适应性方法。

在开展大规模临床试验前，对风险和临床性能了解尚未透彻的新器械可考虑进行可行性研究。

当现有目标的性能和安全因素不充分，应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；然而，在非随机试验中，应采取适当措施以减小偏差。

虽然双盲随机试验是理想的，但是在瓣膜试验中，对患者和主要研究者的设盲是不可能的。在可能进行随机试验但设盲不可行的情况下，应对患者随机分配治疗，那么患者和研究者均不知道后续将进行

什么治疗。针对随机和非随机研究,如果无法对结果进行客观测量,设盲评估是最适合的。在这些情况,应选择方法尽可能减小偏差。(例如,采用独立的、设盲的辅助手段以获得研究测量结果)。

如市场上无对照器械,应考虑与适合的替代疗法做随机对照。

如市场上有对照器械,非劣效设计可能是最适合的。视风险分析而定,对已批准上市的器械的变更基于风险评价没有那么严格。如果研究采用非劣效设计,应根据参照器械的前期数据合理可行的规定非劣效界值。

7.4.3 受试者和研究者的分布

临床试验应设计包括足够的受试者、临床医师和研究机构以合理代表预期患者和用户人群,从而提供普适性结果。试验方案应规定计划的临床试验机构数量以及各个机构最少和最多的受试者和研究者的数量。

7.4.4 样本量

宜有充足的样本量以评估瓣膜系统的临床性能和量化相关的风险。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。持续时间取决于通过风险评估、预期应用和器械变更类型(如相关)中识别的特定目的(例如,永久植入与预期再次瓣膜手术的过渡)。预期应用包括器械预期使用的疾病和人群,以及做平行的无患病人群的预期存活时间。

7.4.7 临床数据要求

7.4.7.1 总则

应按照ISO 14155的要求记录所有患者的临床数据,包括不良事件。

研究方案应包括取出物的病理学方案,方案有移出瓣膜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7.4.7.2和7.4.7.3给定的数据,或合理说明不进行收集的理由。

7.4.7.2 基线

- 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、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,糖尿病,高血压,心内膜炎病史);
- d) 诊断(例如,瓣膜病变和病源)和并存其他心血管疾病(例如,心衰、心肌病、血管瘤、颅内血管疾病、外周血管疾病、冠状动脉血管疾病、以往的心肌梗死病灶),以及心律;
- e) 纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级和,如相关,胸外科协会(STS)评分或欧洲心血管手术危险因素评分系统(EuroSCORE),或两者;应考虑生活质量指数或运动耐受测试;
- f) 以往接受的血管干预措施(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)、以往接受的瓣膜植入(位置)、外周血管干预;

- g) 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,以描述病变瓣膜和植入部位以及瓣环尺寸;
- h) 评估其他可能的输送路径的有关影像数据;
- i) 评估心肝肾功能的血液学检查,包括血液学/凝血机制。

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) 经导管瓣膜系统(例如,型号、规格、尺寸和序列号);
- e) 植入部位和瓣环尺寸的评估,或其他相关的尺寸测量;
- f) 植入技术;
- g) 使用过的所有器械的清单;
- h) 移除的全部或部分自体瓣膜,如适用;
- i) 植入部位(例如,主动脉或二尖瓣),人工心脏瓣膜与周边组织瓣环的位置关系(例如,瓣环上或瓣环间);
- j) 经导管瓣膜的瓣叶定位以及其与周边主要解剖结构的位置关系(如冠状窦、二尖瓣瓣叶);
- k) 评估输送系统的处理、可视性、释放、定向、植入位置和撤除;
- l) 定量和定性评估释放后瓣膜的几何结构和构型;
- m) 手术细节,包括任何手术辅助性操作(例如,辐照剂量)和用药情况;
- n) 手术并发症,包括后续的干预措施;
- o) 通过超声心动检查和/或其他相关成像、血流动力学检查进行评价,如临床方案定义;至少应记录跨瓣压差和返流程度。

7.4.7.4 随访数据

应在 30 d、3~6 个月之间至少某一特定时间点、一年、其后每年一次收集随访数据,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。

注:增加随访问隔,对于记录早期或长期瓣膜结构性或非结构性功能障碍是适宜的。

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;
- b) 纽约心脏病协会心功能分级;
- c) 宜考虑生活质量指数和运动耐受测试;
- d) 器械评估(例如,植入位置、几何结构、结构完整性、定向);
- e) 多普勒超声或其他相关方法(参见附录 S)评价血流动力学;
- f) 心率,传导状态和节律;
- g) 溶血试验(例如,血浆游离血红蛋白)(其他的血液评估);
- h) 抗凝和/或抗血小板治疗状态;
- i) 附录 R 中规定的不良事件,合并症治疗可包括心脏辅助装置和起搏器;
- j) 再手术报告;
- k) 死亡日期和原因;
- l) 尸检报告(如进行了尸检)。

7.4.8 临床调查报告

7.4.8.1 总则

临床调查报告应符合 ISO 14155 的要求。报告应以图表反馈或总结 7.4.7 要求的数据,并应至少对以下方面进行分析:

- a) 分析患者人群的年龄和性别;
- b) 术前与术后的纽约心脏病协会心功能分级对比;
- c) 术前与术后瓣膜诊断和合并症对比;
- d) 对系统的处理、造影、释放、定位、植入位置、手术并发症和后续手术处理;
- e) 术前与术后血流动力学和血液研究结果的对比;
- f) 研究方案中定义的不良事件。

7.4.8.2 分析和报告

临床调查报告应包括所有计划手术患者的信息(意向性治疗人群)。对于随机研究,研究组应包括所有参与随机化的患者,即使未接受植入手术的患者也应包括在内。应对实际接受植入手术的患者进行额外分析。

特定分析应包括:

- a) 总体存活率;
- b) 不良事件的发生(参见附录 R)。

7.4.8.3 上市后临床随访

除了原始受试组的随访,应开始推动上市后临床研究,在这里指明风险分析的基础,从更大范围收集数据。上市后临床随访研究可能的目标如下:1)提供更长时间的安全性和有效性数据;2)评估上市前临床调查结果是否可以运用到上市后人群。除了上市后临床随访研究,也可能需要开展更长时期的上市后监管(登记)随访研究,特别是上市后研究登记率低(例如,儿科研究)。上市后的监管(登记)研究应包括对从常规临床程序获得的数据进行系统的评审,应始终注意到连续的患者序列的重要性以及连续序列号对定义不良事件的比率是必须的。

如果进行上市后临床研究,应依据以下原则进行随访评价:

- a) 长期随访对象可包括上市前研究的所有患者(包括原始患者或新增患者组成的亚组);
- b) 进行对象评估,以评价上市前临床调查结果是否可以被运用到上市后人群;
- c) 任何上市后研究的范围和持续时间将取决于风险评估;
- d) 观察性注册研究对确定不良事件的发生率特别有帮助。观察性登记一般应设计为能获得连续的治疗患者,并且宜有足够大的样本量以便对研究点的估计可以在接受范围缩窄置信区间内。

附 录 A
(资料性附录)
本标准条文的原则

A.1 基于风险方法的原则

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,制造商应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固有更安全的产品。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,并执行适当的测试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用于验证适合评价经导管心脏瓣膜系统的测试的一系列最佳实践方法结合起来。风险评估的目的是识别危害以及相关的失效模式和原因,以确定必要的测试和分析并评价与每个特定危害相关的风险。风险管理中固有的头脑风暴/决策/文件化过程为制造商提供了机会,以评价本标准中所包含的最佳实践方法。制造商可以选择采用本标准中所定义的最佳实践方法,或者偏离该方法,但需要提供偏离的科学依据。ISO 14971 中要求的风险管理文档宜对这些决定以及原理文件化。

基于风险的模式要求在器械开发者(制造商)和负责验证器械安全性和功能性的法规符合性的机构两者之间进行协作。制造商宜努力持续改进器械的设计和测试方法,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则

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经导管心脏瓣膜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,即经导管心脏瓣膜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输送系统和受试瓣膜能够最大程度的与人体条件兼容。由于需要进行慢性研究来说明人工心脏瓣膜的血液动力性能、生物反应、结构完整性以及与输送系统和瓣膜有关的特定解剖位置的病理学,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测试。

同时植入对照人工心脏瓣膜,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对照人工心脏瓣膜相关的并发症和与经导管心脏瓣膜系统相关的并发症。

A.3 设计验证和设计确认测试的原则

验证和确认测试包括材料测试、临床前实验室测试、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。这里规定的测试并不旨在构成一个完整的测试计划,针对经导管心脏瓣膜系统的全面测试计划,宜被定义为风险评估活动的一部分。如果制造商的风险评估结论是通过其他测试或修改本标准中的测试方法来证明器械的安全性和功能性,制造商宜在风险评估中合理说明替代的测试或测试方法的等同性或优越性。

制造商宜对经导管心脏瓣膜系统的设计、包装、标签和辅件进行确认。对于一个全新的经导管心脏瓣膜系统,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,检查所有验证测试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。临床研究批准阶段产生的数据宜审核,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。这些确认活动宜文件化。

对于现有的经导管心脏瓣膜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,相对一般的测试样品,临床级别的材料和组件的使用是很重要的。测试时,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 多普勒超声心动图评估的原理

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人工心脏瓣膜功能实用有效的方法。诊断精度取决于操作者的技能。所有涉及特定的经导管瓣膜临床评价的研究单位,宜采用相同的超声心动图方案。

A.5 临床评价报告的原理

公认的报告终点指导原则刊登在美国大学心脏病学杂志(Journal of American College Cardiology)《经导管主动脉瓣植入术临床试验标准化终点定义:瓣膜学术研究协会共识报告》(Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: A consensus report from the Valve Academic Research Consortium)。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。进行临床评价的经导管瓣膜宜根据已公布的随访研究结果,在广泛可接受的性能标准限制范围内,实现其预期使用和瓣膜并发症发生率。要进行适当的风险评估,宜对术前、围术期和随访的资料进行整理、分析和报告。

临床评价要求对经导管瓣膜在植入后出现的特定并发症进行文件化(参见 7.4)。新的或变更后的经导管瓣膜宜和现有的人工心脏瓣膜一样进行临床评价。在适当的情况下,宜进行随机的临床试验,把经导管瓣膜与经外科手术植入的人工心脏瓣膜和/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。非预期的与瓣膜相关的并发症宜在整体性能通过正式方法完成评价之前进行报告和评价。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。考虑到与经导管瓣膜有关的重大风险,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

过去曾报道过与用于替代心脏瓣膜的器械型号和尺寸测量过程相关的标签和使用说明书的问题。该问题导致用户不知如何为特定患者选择适合尺寸的瓣膜进行移植。同时也导致无法对一个型号和另一个型号瓣膜的临床结果(已发表的或其他方面的)进行对比。通过提供更完整的尺寸信息(例如,释放后的尺寸范围)可以解决这个问题,这将最终有利于临床医生和患者。

A.7 人机工程的原理

目前已出版的人机工程标准,IEC 62366。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、有效和易于使用的经导管心脏瓣膜系统。

附 录 B

(资料性附录)

经导管瓣膜示意图、组件和输送系统

B.1 经导管瓣膜示意图

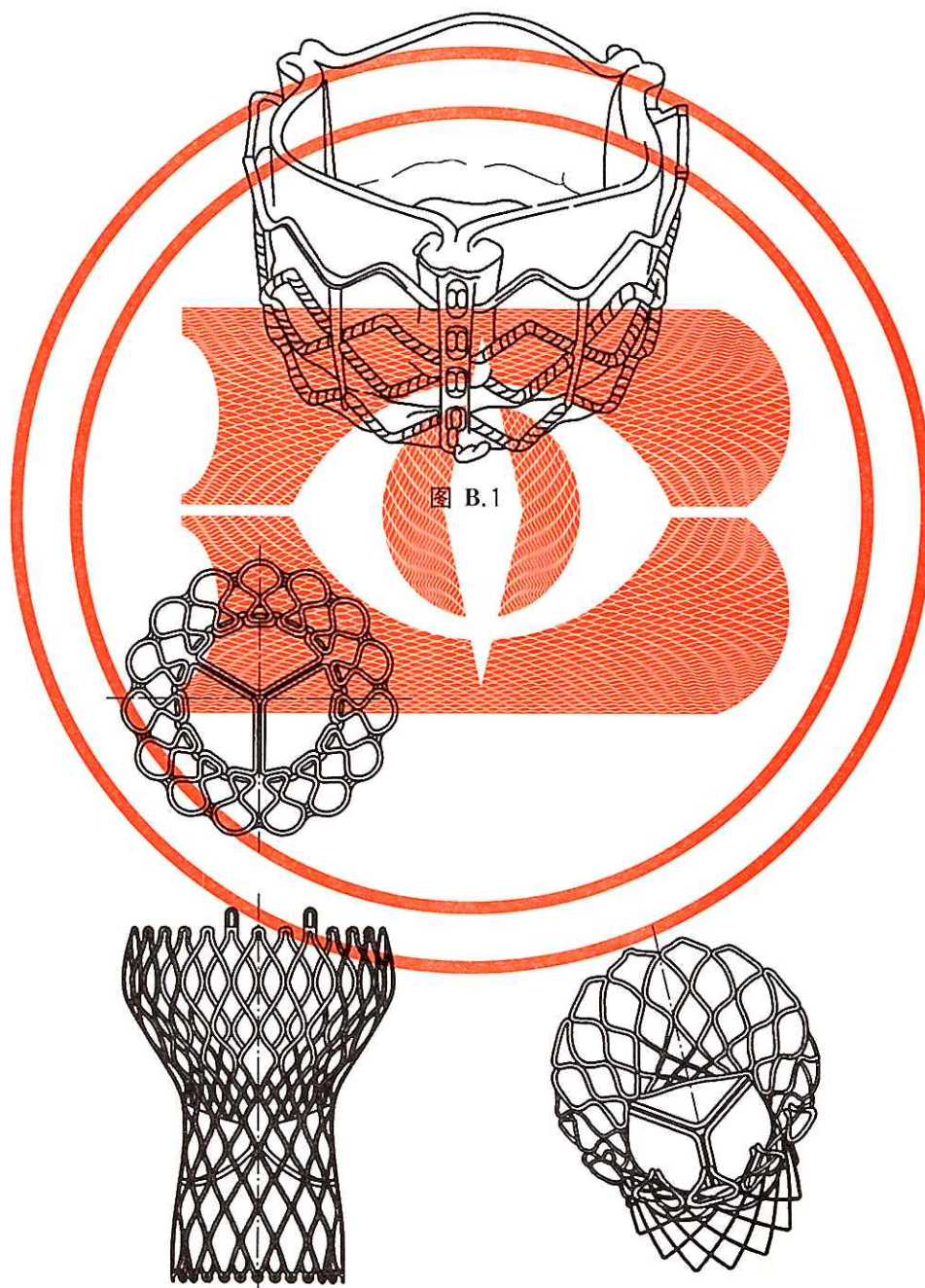
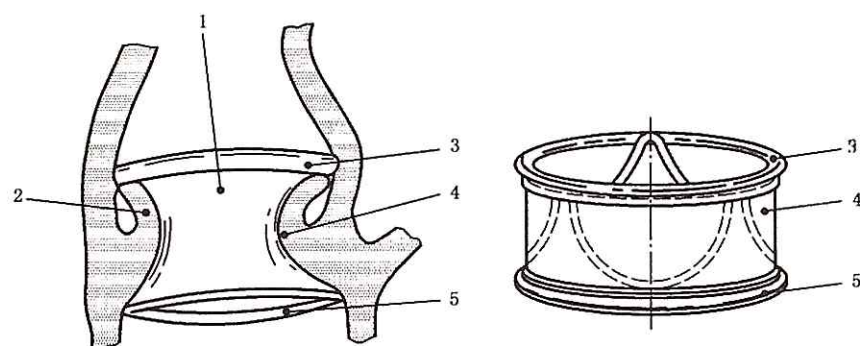


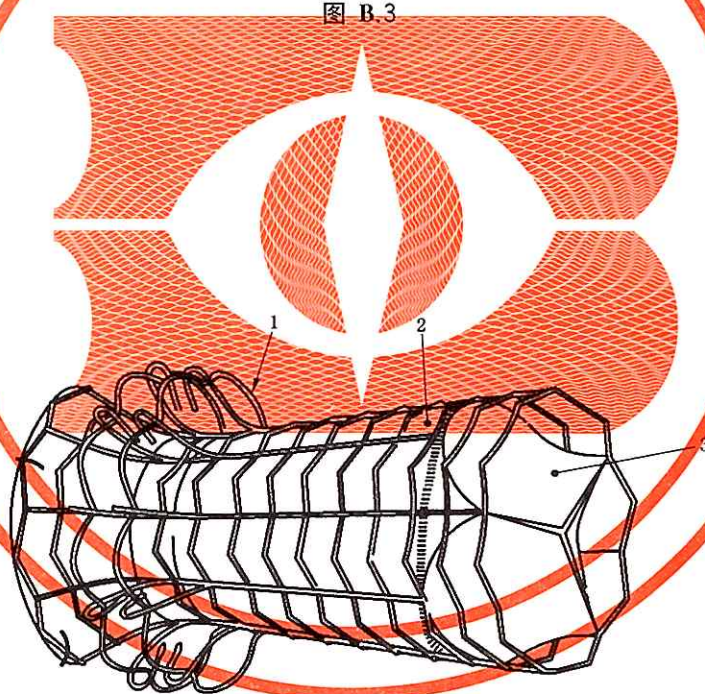
图 B.2



说明：

- 1——植入物；
- 2——病变瓣膜，左心室；
- 3——流出端；
- 4——中段，作为半径参照点；
- 5——流入端。

图 B.3



说明：

- 1——环形夹；
- 2——扩散部分，延伸至主动脉；
- 3——人工瓣膜。

图 B.4

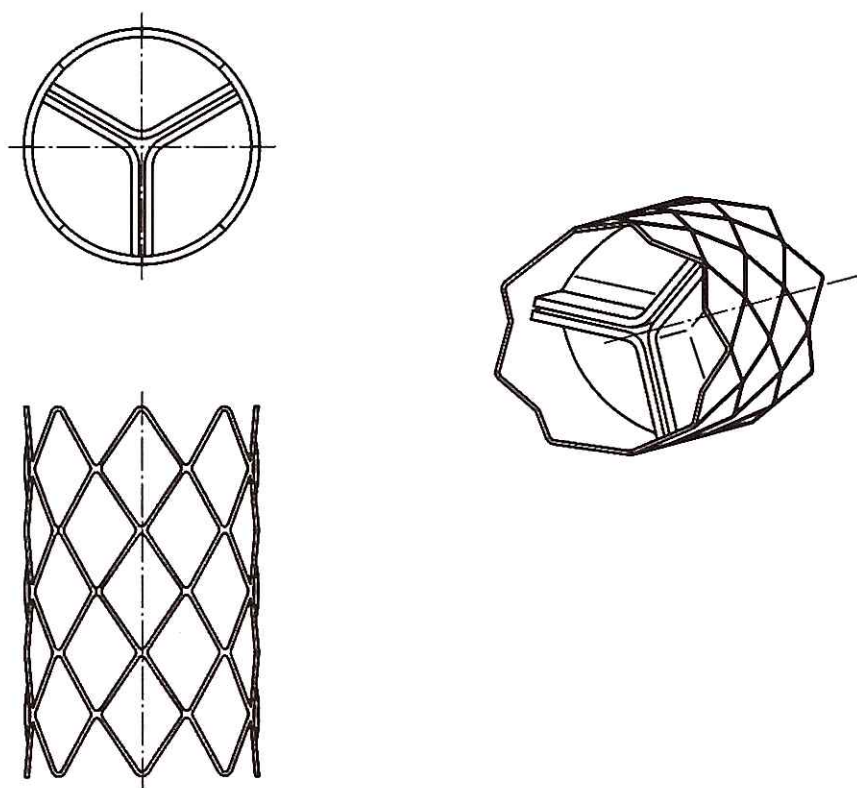
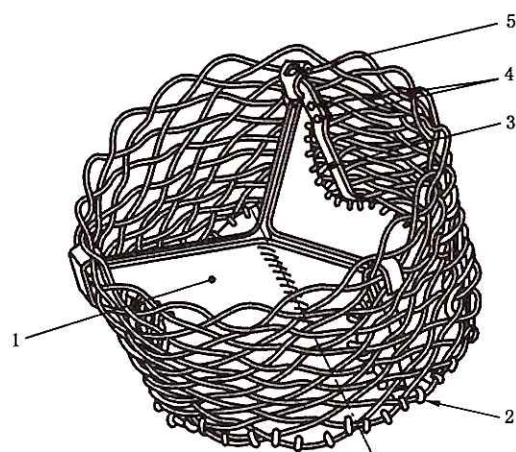


图 B.5



说明：

- 1——替代瓣膜；
- 2——固定锚；
- 3——固定片；
- 4——孔，瓣叶组织可以穿过；
- 5——搭扣。

图 B.6

B.2 输送系统示意图

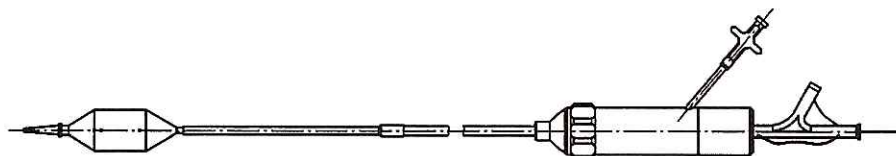
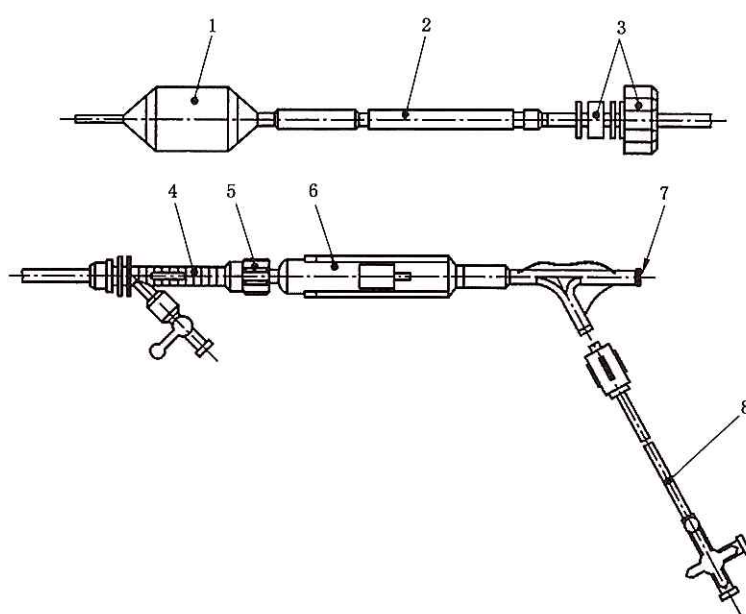


图 B.7



说明：

- 1——释放球囊；
- 2——输送鞘管；
- 3——输送鞘管密封阀；
- 4——外护套；

- 5——外护套密封阀；
- 6——连接杠；
- 7——导丝腔；
- 8——膨胀端。

图 B.8

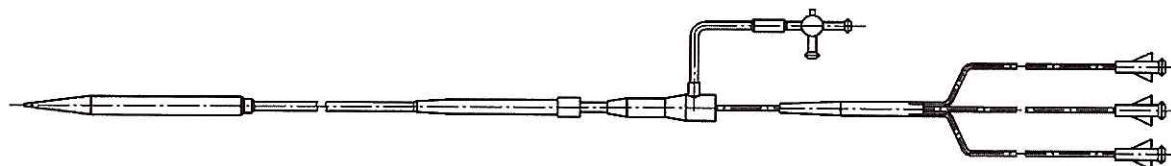


图 B.9

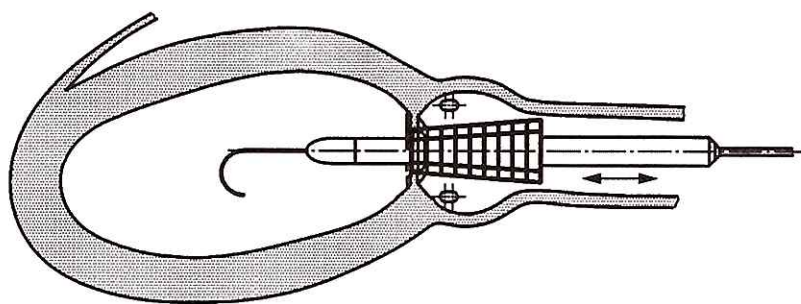


图 B.10

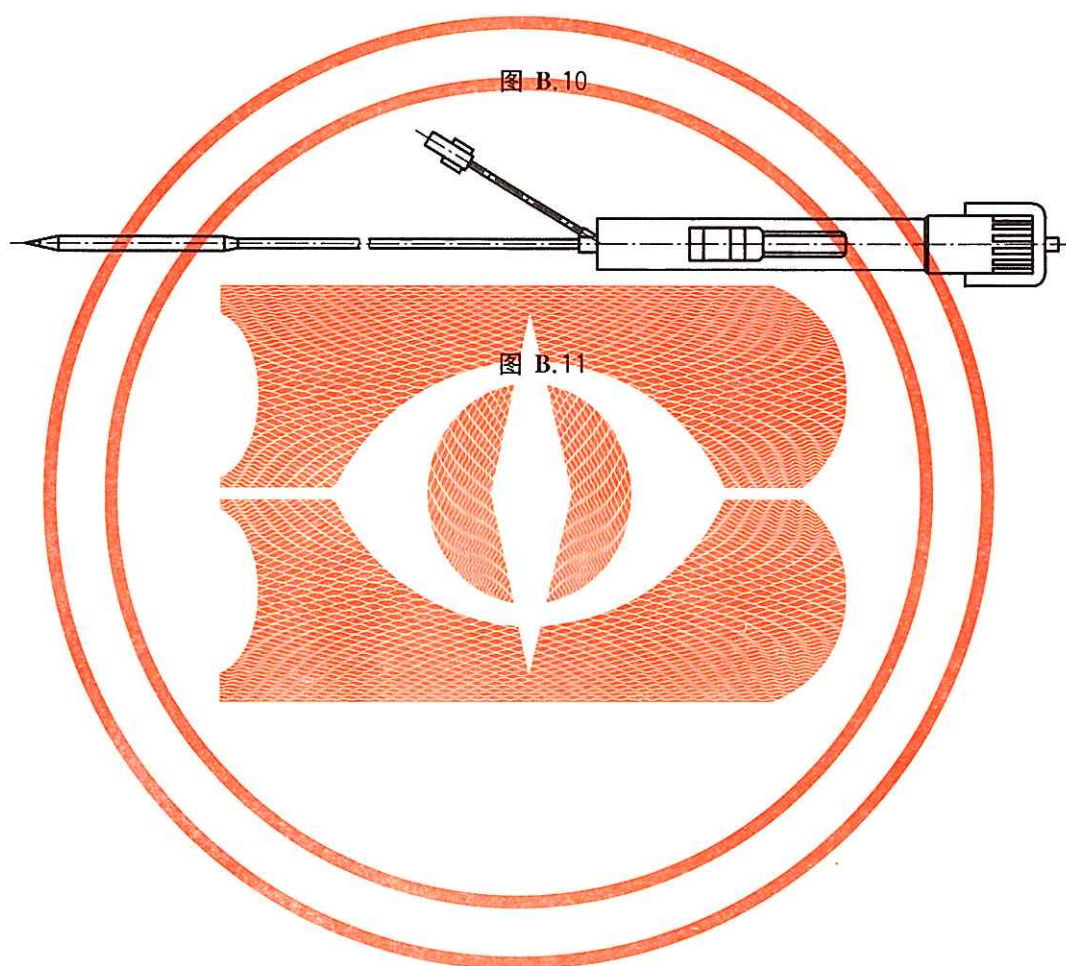


图 B.11

附 录 C
(规范性附录)
包 装

C.1 要求

应符合 ISO 11607 和 ISO 14630:2012 第 10 章的包装要求。

C.2 原则

包装应设计成确保为用户提供的经导管瓣膜、输送系统和辅件,其特性和性能在正常的运输或贮存条件下不会发生改变。在正常的处理、运输和贮存情况下,包装应能保持包装内容物的特性和性能,并应保证内容物以无菌方式提供使用。在运输或贮存过程中,如果包装暴露在非正常情况下(例如,冰冻、过热、集装箱损坏)而导致经导管瓣膜受损,应有方法显示出来。

C.3 包装

C.3.1 单包装

经导管瓣膜、输送系统和辅件应包装在单包装内,以便单包装密封条的任何损坏都清晰可见。单包装应符合 ISO 11607 的要求。

C.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 D
(规范性附录)
产品标签、使用说明书和培训

D.1 总则

应符合 ISO 14630:2012 中 11.2 的标签要求。

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和植入经导管瓣膜的信息,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。

D.1.1 单包装标签

每个单包装应标有以下信息:

- a) 名称或商品名;
- b) 型号;
- c) 序列号/批号;
- d) 尺寸和器械类型(例如,21 mm,主动脉),如适用;
- e) “无菌”字样(如适用)和灭菌方法;
- f) 对于无菌器械,有效日期或失效日期;
- g) 关于一次性使用的说明(如适用);
- h) 用户信息参照使用说明书。

D.1.2 外包装标签

除了适用的贮存说明以外,每个外包装应标有说明下列内容的文字、短语和/或符号:

- a) 器械的名称或商品名;
- b) 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;
- c) 型号;
- d) 序列号/批号;
- e) 尺寸和器械类型(例如,21 mm,主动脉),如适用;
- f) 净内容物;
- g) “无菌”字样(如适用)和灭菌方法;
- h) 对于无菌器械,有效日期或失效日期;
- i) 关于一次性使用的说明(如适用);
- j) 用于临床研究的器械,应有“仅供临床研究使用”的标识;
- k) 器械制造规范中规定的任何特殊的贮存或处理条件;
- l) 如果单包装已被打开或受损,禁止使用该器械的警告;
- m) 用户信息参照使用说明书。

D.1.3 使用说明书

每个人工心脏瓣膜应随附包括至少下列内容的使用说明书:

- a) 器械的名称或商品名；
- b) 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；
- c) 使用说明书版本号和实施日期；
- d) 净内容物；
- e) 预期使用 and 任何已知的禁忌症；
- f) 器械描述，包括型号和用户要求的尺寸；
- g) 所需辅件的描述及其使用说明；
- h) 包装（供应）方法；
- i) “无菌”字样（如适用）和灭菌方法；
- j) 器械能够或不能重复灭菌的说明；
- k) 关于一次性使用的说明（如适用）；
- l) 用于临床研究的器械，应有“仅供临床研究使用”的标识；
- m) 任何特殊的贮存或处理条件；
- n) 如果单包装已被打开或受损，禁止使用该器械的警告；
- o) 任何关于器械处理或植入的警告；
- p) 针对该器械的任何其他警告或预防措施，包括但不限于伴随与其他器械的使用程序；
- q) 重复灭菌的说明（如适用），包括经验证后可达到无菌效果的可重复灭菌的最多次数和灭菌参数，以及相关的其他方法、装置、容器和包装的适当信息。
- r) 器械准备的具体说明（例如，组织瓣膜的清洗要求）；
- s) 器械植入或使用的具体说明；
- t) 目标植入部位的测量和器械尺寸选择的具体说明；
- u) 潜在并发症列表；
- v) 临床经验总结（如需要）；
- w) 适当的 MR 安全信息（MR 特定条件安全，MR 安全，MR 危险）和关于 MRI 兼容性的说明；
- x) 医生和患者联系的任何信息或说明。

D.1.4 医疗记录标签

制造商应给每个经导管瓣膜提供易撕拉、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。每个标签应包含：经导管瓣膜的名称或型号、尺寸和序列号，以及制造商识别码。

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。

D.2 医生和支持人员的培训

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，包括瓣膜和输送系统以及手术基本原理的总结；
- b) 全面介绍使用说明书，包括适应证、患者选择、禁忌证、预防措施、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 射线检查、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) 瓣膜和输送系统植入仿真模型的操作示范；
- e) 在动物模型或其他适当模型(如机器人模拟系统)中器械的使用；
- 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 E
(规范性附录)
灭 菌

E.1. 总则

应符合 ISO 14630:2012 第 9 章的灭菌要求,和以下要求:

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 ISO 17665、ISO 11135、ISO 11137、ISO 14160 和 ISO 14937 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,应提供充分的说明,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 F
(资料性附录)
瓣膜描述

F.1 经导管瓣膜描述

经导管瓣膜描述宜至少包括以下列出的信息。适用时,文字描述宜有图片或插图支持。

- 组件(例如,瓣叶、支撑结构、瓣叶连接、环形连接);
- 瓣膜/瓣叶材料(例如,心包瓣、静脉瓣);
- 结构材料(例如,不锈钢、镍钛合金);
- 组件连结材料/方式(例如,缝合材料);
- 释放模式(例如,自膨式、球扩式);
- 植入部位(例如,主动脉瓣、二尖瓣、三尖瓣、肺动脉瓣、与瓣膜连接的血管管道);
- 展开的瓣膜直径或直径范围;
- 器械如何与预期植入部位连接或相互作用;
- 可回收性;
- 可定向性。

F.2 输送系统描述

输送系统描述宜至少包括以下列出的信息。适用时,文字描述宜有图片或插图支持。

- 输送路径(例如,经股、经心尖);
- 输送工具/导管;
- 导丝;
- 导引鞘;
- 球囊;
- 压握/装载工具;
- 接入端;
- 辅件。

F.3 化学处理,表面改性,或涂层

描述宜包括任何化学处理、表面改性或涂层使用,包括基本的组织固定和任何抗钙化、抗感染或抗血栓的治疗。

F.4 组件描述

宜列出经导管瓣膜的每一个组件,并且结构材料宜文件化。组件列表宜包括包装储存媒介(例如,对组织材料)。包括所有组件的(包括连接材料,如缝线)组装草图宜文件化。

F.5 植入部位

植入技术的简要说明(包括瓣膜尺寸测量的过程和推荐的植入过程)宜文件化。

F.6 辅件

宜描述将用于连接人工心脏瓣膜的任何辅件及其移植(例如,导丝、导引鞘、球囊导管等),并且宜提供它们的构成材料。

附 录 G

(资料性附录)

经导管瓣膜的危害、相关失效模式和评价方法

G.1 危害、失效模式和评价方法

表 G.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。该表并未包含所有情况,但代表了适用于经导管瓣膜的危害和失效模式。

注:如何识别和评估潜在的器械相关使用失误的指南,和关于使用相关的危害、失效模式和评价方法,可参见 IEC 62366,该标准包括风险管理过程(ISO 14971)和可用性工程过程(IEC 62366)对比图,以及关于使用失误、非正常使用和可能原因的资料性附录。

表 G.1 经导管瓣膜的危害、相关失效模式和评价方法

潜在危害	可能的失效模式	可能的评价方法
狭窄	血管翳增生,瓣叶矿化,由于体内载荷引起的支撑结构过度变形,支撑结构断裂,支撑结构过度回弹,器械移动,径向强度不足,心肺复苏过程中支撑结构挤压变形,器械栓塞	稳态/脉动流压差,支撑结构蠕变测试,磨损/耐久性测试,支撑结构疲劳测试/分析,支撑结构径向力测试,支撑结构回弹测试,通过超声心动图描述进行的临床前体内评价,尸体评价
返流	瓣叶撕裂,磨损,层离或收缩,瓣叶脱垂,支撑结构过度变形,支撑结构断裂,缝线破裂/脱出,缝线孔拉长,超出公差条件,支撑结构过度扩展,瓣周漏,器械栓塞	脉动流返流测试,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
碎片栓塞 ——器械或过程相关	由于瓣叶撕裂或瓣叶矿化产生的瓣叶碎片;碎片来自:支撑结构断裂,穿过脉管系统追踪输送系统过程中产生的,或输送系统球囊破裂	材料表征,耐久性测试,支撑结构疲劳测试/分析,瓣叶脱垂测试,器械分布测试
器械脱落	尺寸匹配有误	临床评价包括成像和可能的直观显示,体外脉动移动测试
溶血	材料或机械因素引起的高架湍流	体外血流显示,在实验室模型上进行体外全血研究,临床前体内评价,临床评价
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,体外血流显示,血液与材料之间的相互作用表征,临床前体内评价,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	根据适用的 ISO 标准评估评价生物安全性,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,临床前体内评价,临床评价

表 G.1 (续)

潜在危害	可能的失效模式	可能的评价方法
瓣周漏	支撑结构扩展不完全,支撑结构疲劳断裂,裙边不完全密封,瓣膜选型不当(例如,小于植入部位),瓣膜位置不正	体外模型,间接体内研究(例如,尸体心脏),临床前体内评价,流体力学表征,临床评价
MRI 不兼容	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
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,器械包装完整性测试
无法完成植入手术; 增加手术时间	在血管相容性方面患者筛选不当,输送系统失效,选型不当,在装载到输送系统过程中瓣膜损坏,器械与辅件不兼容	器械、包装、辅件和使用说明书的设计确认;瓣膜和输送系统的追踪评价;过程检验,临床前体内评价,可用性评价和临床评价
病毒,牛脑海绵状病或其他传染病	组织和/或组织衍生源材料污染	证明符合 ISO 22442(所有部分)全部要求
出血	球囊释放过程中血管壁穿孔,由于支撑结构断裂引起的血管壁穿孔,带有输送系统的血管壁或心脏腔壁穿孔,血管壁腐蚀	器械和输送系统的设计确认测试,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	间接体内评价(例如,尸体研究),临床前体内评价,临床评价
人工瓣膜支撑结构的塑性形变	在压握过程中用户对人工瓣膜用力过度	在典型预期用户身上进行人工瓣膜准备、压握和载荷时的可用性评估
人工瓣膜过早释放	设计或用户失误	在典型预期用户身上进行模拟植入手术时的可用性评估,临床评价

G.2 附加的一般失效模式和原因

G.2.1 和输送系统的“通过性能”相关的潜在危害包括但不限于以下方面:

- 导丝没穿过病变部位;
- 导引鞘和输送系统与植入部位不匹配(例如,尺寸不匹配);
- 无法推送输送系统到目标植入部位;
- 产生栓子;
- 输送系统导致的器械栓塞。

G.2.2 和“输送系统释放性能”相关的潜在危害包括但不限于以下方面:

- 无法完全并准确释放器械;
- 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);
- 输送系统导致的器械栓塞;
- 球囊失效(如适用);
- 其他辅件损坏器械组件;

- f) 显像差;
- g) 产生栓子。

G.2.3 和“输送系统回撤性能”相关的潜在危害包括但不限于以下方面:

- a) 球囊放气不当(球扩式);
- b) 球囊折叠翼(当放气时,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) 栓子产生;
- e) 直径不匹配;
- f) 输送系统导致的器械栓塞;
- 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) 器械栓塞。

G.2.4 和“输送系统止血性”相关的潜在危害包括但不限于以下方面:

- a) 尺寸不匹配;
- b) 密封性能差;
- c) 其他泄漏。

G.2.5 和在目标植入部位“准确释放器械的能力”相关的潜在危害包括但不限于以下方面:

- 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。

G.2.6 和在脉管系统中“器械的有效固定”相关的潜在危害包括但不限于以下方面:

- 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) 器械移动;
- e) 器械栓塞。

G.2.7 和“器械的结构完整性”相关的潜在危害包括但不限于以下方面:

- a) 植入物结构性失效;
- b) 不完全贴合血管壁;
- c) 泄漏。

G.2.8 和“器械的耐久性”相关的潜在危害包括但不限于以下方面:

- a) 潜在失效模式,如磨损、支架断裂、层离和缝线断裂;
- b) 径向和轴向载荷,以及其他体内载荷。

G.3 附加的一般失效模式和原因

附加的一般失效模式和原因包括:

- 瓣膜和输送系统不能通过弯曲的解剖结构;
- 瓣膜不能转载到输送系统;
- 瓣膜在输送系统里反转;

- 瓣膜不能从后释放输送系统中释放；
- 使用说明书不适当；
- 输送系统用户界面设计差；
- 标签不适当；
- 警告不适当；
- 由不熟练的人员使用；
- 出货过程中包装损坏；
- 货架寿命降级；
- 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 H

(资料性附录)

儿科器械的体外测试指导原则

H.1 引言和儿科定义

传统上,人工心脏瓣膜是针对成年人群进行设计、测试和标签的。许多真实和感知的科学、营销和法规障碍限制了儿科人工心脏瓣膜的发展。这些限制包括小尺寸器械的需求、患者因成长需要多次手术、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。用于儿科人群的器械的体外测试的指导原则就是来自研讨会的一个演讲。

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 H.1 儿科定义

儿科分组	大致年龄段	推荐的定义
新生儿	出生至1个月	$0 < \text{年龄} < 30 \text{ d}$
婴儿	1个月至1岁	$30 \text{ d} \leq \text{年龄} < 1 \text{ 岁}$
幼儿	1岁至5岁	$1 \text{ 岁} \leq \text{年龄} < 5 \text{ 岁}$
儿童	5岁至13岁	$5 \text{ 岁} \leq \text{年龄} < 13 \text{ 岁}$
青少年	13岁至21岁	$13 \text{ 岁} \leq \text{年龄} < 22 \text{ 岁}$

表 H.2 脉动流测试条件:左心

儿科分组	心脏收缩期百分比 %	平均动脉压 (MAP) mmHg	心率 bpm	心脏输出量 L/min
新生儿	50	45	60,150,200	0.5, 1, 1.5
婴儿	50	55	60,120,200	1, 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 H.3 脉动流测试条件:右心

儿科分组	心脏收缩期百分比 %	平均动脉压 (MAP) mmHg	心率 bpm	心脏输出量 L/min
新生儿	50	20	60, 150, 200	0.5, 1, 1.5
婴儿	50	20	60, 120, 200	1, 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, 5, 7

表 H.4 稳态反向压力和前向流条件:左心

儿科分组	稳态反向压力 mmHg	稳态前向流量 L/min
新生儿	40, 80	5, 10, 15
婴儿	40, 80, 120	5, 10, 15, 20
幼儿	40, 80, 120,	5, 10, 15, 20
儿童	40, 80, 120, 160	5, 10, 15, 20, 25
青少年	40, 80, 120, 160, 200	5, 10, 15, 20, 25, 30

表 H.5 稳态反向压力和前向流条件:右心

儿科分组	稳态反向压力 mmHg	稳态前向流量 L/min
新生儿	5, 10, 20	5, 10, 15
婴儿	5, 10, 20	5, 10, 15, 20
幼儿	5, 10, 20	5, 10, 15, 20
儿童	5, 10, 20, 30	5, 10, 15, 20, 25
青少年	5, 10, 20, 30, 40	5, 10, 15, 20, 25, 30

表 H.6 AWT 测试条件:左心

儿科分组	最小二尖瓣峰值压差 mmHg	最小主、肺动脉峰值压差 mmHg
新生儿	75	50
婴儿	90	60
幼儿	97	67
儿童	105	75
青少年	120	90

表 H.7 AWT 测试条件:右心

儿科分组	最小三尖瓣压差峰值 mmHg	最小肺动脉压差峰值 mmHg
新生儿	30	10
婴儿	30	10
幼儿	30	10
儿童	30	10
青少年	30	10

表 H.8 FEA/寿命分析条件:左心

儿科分组	FEA 压差峰值/CO mmHg/(L/min)	寿命分析周期判定 等同年限
新生儿	70/1.5	5
婴儿	90/3	7
幼儿	110/4.5	10
儿童	135/5	10 ^a
青少年	160/7	10 ^a
^a 美国 FDA 中等同年限为 15 年。		

表 H.9 FEA/寿命分析条件:右心

儿科分组	FEA 压差峰值/CO mmHg/(L/min)	寿命分析周期判定 等同年限
新生儿	30/1.5	5
婴儿	30/3	7
幼儿	30/4.5	10
儿童	35/5	10 ^a
青少年	40/7	10 ^a
^a 美国 FDA 中等同年限为 15 年。		

附 录 I
(资料性附录)
使用性能标准的统计程序

I.1 总则

以往,对于一个给定的瓣膜尺寸,平均压差和泄漏量曾被记录为三个样品的平均值和标准偏差。因为这些样品尺寸非常小,在与参照瓣膜或性能标准进行结果对比时,导致出现大范围的可靠区间。

I.2 方法

通过模拟整个实验可以有效减少可靠区间,在某种程度上决定了瓣膜尺寸和血流量(针对压差)或瓣膜尺寸和反向压力(针对泄漏)(参见 Stewart et al. [2002].)适当的模拟方法包括方差分析(ANOVA)和回归分析。然后把性能标准与加上或减去可信区间的样品均值作对比。要报告的附加信息可能包括模型的适合度,以及尺寸和血流量(或反向压力)的影响的统计学意义。注意,如果同一个瓣膜在不只一个条件下进行测试(例如,在多种血流量的条件下),那么应考虑进行多次测量,以反映在同一个瓣膜上的测量值不是独立的。在这种情况下,要执行内嵌方差分析。如果忽略测量值之间的相关性,这个方法相比估量所得的数据能让标准误差更小且可信区间更窄。

附录 J
(资料性附录)

经导管瓣膜及其组件的一些物理和材料属性的示例和定义

J.1 总则

本附录描述了可能和经导管瓣膜和/或其组件相关的物理和材料属性的示例和定义,及其定义。

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

附录 K 描述了一些和物理以及材料性能表征相关的标准化测试方法的示例。

风险分析在人工心脏瓣膜及其组件的物理和材料属性测定的选择起着重要作用。

J.2 原材料的物理性能

J.2.1

化学成分 **chemical composition**

化学成分和纯度的测量,包括任何添加剂。

J.2.2

密度 **density**

单位体积质量的测量,例如,材料密度。

J.2.3

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

材料吸收能力或材料从周围组织和液体环境中吸收生物成分能力的测量。

注:这种生物性能可能导致瓣膜钙化和在特定应力下一些动物组织早期损坏。

J.2.4

材料硬度 **material hardness**

以压痕实验对材料抵抗划伤和抗塑性变形的测量(通常和磨损有关)。

J.2.5

微观结构 **microstructure**

组成材料的颗粒,缺陷、孔隙的大小和形状等的测量。

注:对于组织衍生材料,应包括例如细胞或胶原的形态。

J.2.6

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。

J.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,大分子聚合物长链不再流动。

J.2.8

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。

J.2.9

熔点 melting point

材料由固体转变为液体的温度。

J.2.10

吸水膨胀 hydraulic expansion

材料放入水中前和放入水中后的尺寸对比。

J.2.11

生物稳定性 biostability

材料在生理液环境下其化学成分的变化。

J.2.12

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。一些情况下，需要用钻孔测深方法测量。

J.2.13

膜成分 film composition

薄膜的元素组成分析，以百分比表示。

J.3 表面物理性质

J.3.1 总则

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

J.3.2

临界表面张力 critical surface tension

生物植入体的表面形态。

注：植入物的表面粗糙度和化学成分对植入物和生物寄主反应起关键作用。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。

J.3.3

表面粗糙度 surface roughness

组件表面的微观形态。

J.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怎样和宿主反应。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。

J.3.5

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。

J.3.6

表面电阻 surface resistance

R

材料的阻抗系数和膜厚度的比值。

$$R_{sheet} = \frac{\Omega}{\delta}$$

式中:

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

δ ——样品厚度,单位为厘米(cm)。

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

J.4 机械和化学工程性能

J.4.1 总则

对材料的工程性能进行评价以评估材料或组件用于特定部位时能否发挥功能。

J.4.2

耐磨性 wear resistance

两种材料表面相互摩擦时的磨损率。

J.4.3

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。

J.4.4

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:薄层材料包括薄膜表面层,目的是改变材料的界面化学条件。

J.4.5

弯曲强度 flexural strength

造成弯曲断裂需要的应力水平。

注:此类方法测定样品的弯曲强度时,测试结果通常出现很大的偏差。为了保证测得的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。

J.4.6

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。为了保证测得的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。

J.4.7

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单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:此类方法测定样品的拉伸强度时,测试结果通常出现很大的偏差。为了保证测得的数据反映材料的真实拉伸强度,测试数据宜用适当的统计方法记录。

J.4.8

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。

J.4.9

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:应变能是反映材料韧性的一个指标,通常缺乏耐久性机理。

J.4.10

残余应力 residual stress

产品组装后残余在材料中的应力。

J.4.11

细微磨损 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。

J.4.12

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。

J.4.13

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。

J.4.14

断裂韧性 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。

J.4.15

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。

J.4.16

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,即裂纹扩展阶段,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性,材料完全破坏。

J.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。

J.4.18

细微磨损腐蚀 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。

J.4.19

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。

J.4.20

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。

J.4.21

电位腐蚀 galvanic corrosion

一种电化过程,即一种金属在电气作用下与另一种不同的金属接触时优先侵蚀,且两种金属浸泡在同一电解质中。

J.4.22

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。

J.4.23

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。

J.4.24

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。

J.4.25

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厘米 100 个)。

J.4.26

撕裂强度 tear strength

引起纤维片撕裂或持续撕裂所需的力。

J.4.27

杨氏模量 Young's modulus

应力应变曲线最初线形部分的斜率;材料机械刚度的测量。

注:当拉伸和压缩应力施加到材料上时,材料趋向于伸长和缩短。可将施加的应力和材料伸长率(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。

J.4.28

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。和杨氏模量一样,可用泊松比模拟成品器械的力学性能。

J.4.29

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)。

J.4.30

应力强度因子 stress intensity factor

k

描述在线性弹性载荷条件下的急剧破裂之前的应力区域的强度。

J.4.31

临界应力强度因数 $k_{\text{critical stress intensity factor}}$

k_c

在单一的准静态载荷条件下,超过临界应力强度因数,裂纹将扩展。

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

J.4.32

疲劳 fatigue

在重复应力或应变状态下造成的材料断裂。

J.5 镍钛合金性能

J.5.1

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)。

J.5.1.1

弯曲和自由恢复 bend and free recovery

根据在加热预先变形的测试样品时的温度测量应变恢复率以测定镍钛合金 A_f 温度的一种测试方法。

J.5.1.2

差示扫描量热法 differential scanning calorimetry

DSC

通过把加热过程中测试样品的热含量(逐渐加热)和现有标准作对比以测定镍钛合金的 A_f 温度的一种测试方法。

J.5.2 机械性能

J.5.2.1

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。

J.5.2.2

残余伸长率 residual elongation

$El_r(\%)$

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。

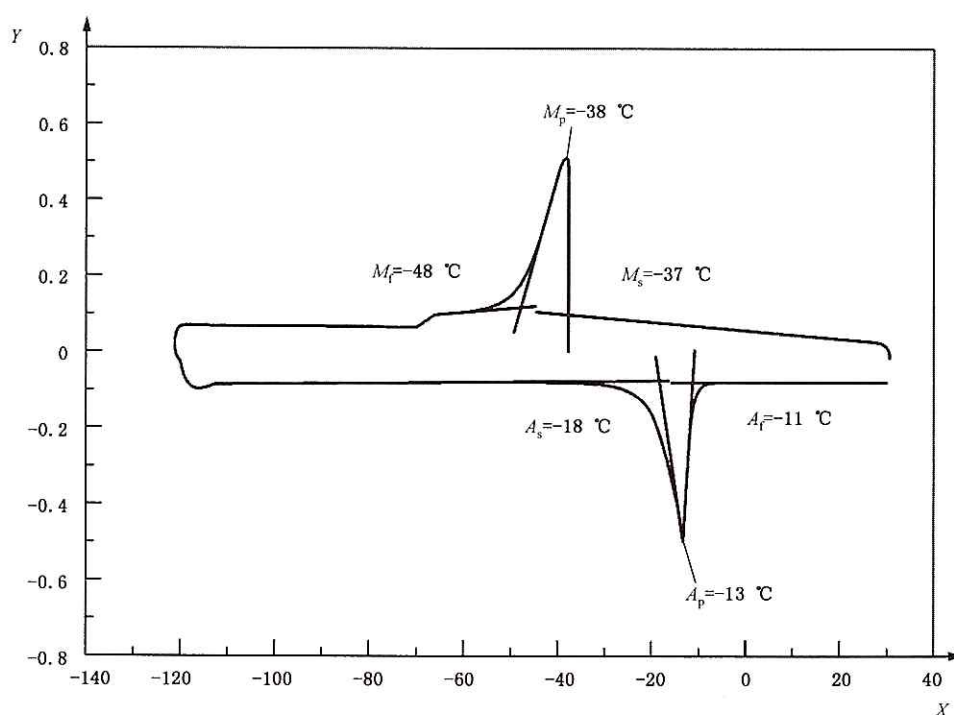
J.5.2.3

均匀伸长率 uniform elongation

$El_u(\%)$

在试验片变细和/或断裂前,试验片承受的最大力的伸长率。

注: 参见 ASTM F2516。



说明：

A_s —— 奥氏体初始温度；

A_f —— 奥氏体完成温度；

A_p —— 奥氏体峰值温度；

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；

注：经 ASTM 国际组织授权转载自 ASTM F2005。

图 J.1 镍钛合金单级转化的 DSC 曲线图示例

J.5.2.4

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。

J.5.2.5

极限拉伸强度 ultimate tensile strength

UTS

单轴向拉伸时样品的最大承载力。

J.5.2.6

奥氏体模量 austenite modulus

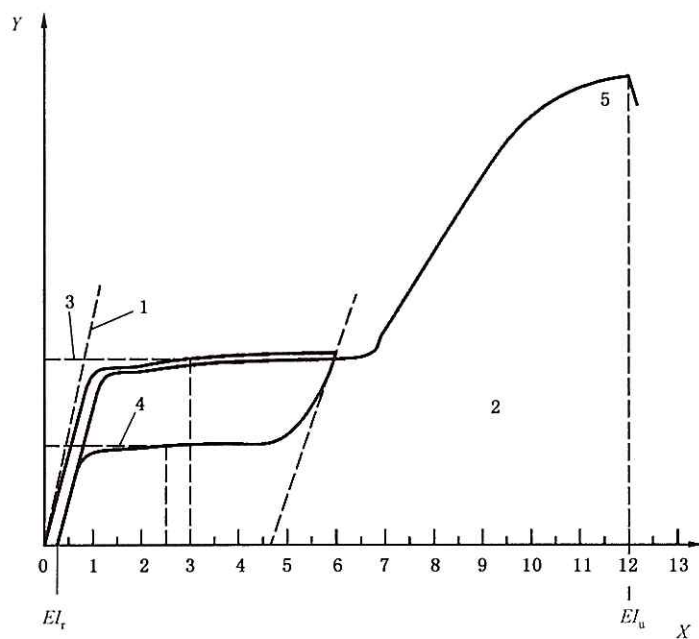
超弹镍钛合金样品的初始载荷应力应变曲线的最陡部分。

注：和大部分金属不同，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。

J.5.2.7

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。



说明:

X ——应变(%)；

Y ——应力；

1 ——奥氏体模量；

2 ——马氏体模量；

3 ——UPS；

4 ——LPS；

5 ——UTS；

注：经 ASTM 国际组织授权转载自 ASTM F2516。

图 J.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的参数

J.5.3 和镍钛合金有关的术语

J.5.3.1

奥氏体 austenite

镍钛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。

J.5.3.2

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。

J.5.3.3

菱面体相 rhombohedral phase

R

镍钛合金的亚稳相。

J.5.3.4

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。

J.5.3.5

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。

J.5.3.6

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 J.3。

J.5.3.7

慢性外向力 chronic outward force

COF

当材料在径向压缩后扩展到放松直径时支撑结构表现的力。

注:参见图 J.3。

J.5.3.8

超弹性 superelasticity

镍钛形状记忆合金在高于奥氏体完成温度(A_f)时的非线性可恢复形变性能。

注:非线性形变来自诱发马氏体加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。

J.5.3.9 和镍钛合金有关的相变温度

J.5.3.9.1

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。

J.5.3.9.2

马氏体完成温度 martensite finish temperature

M_f

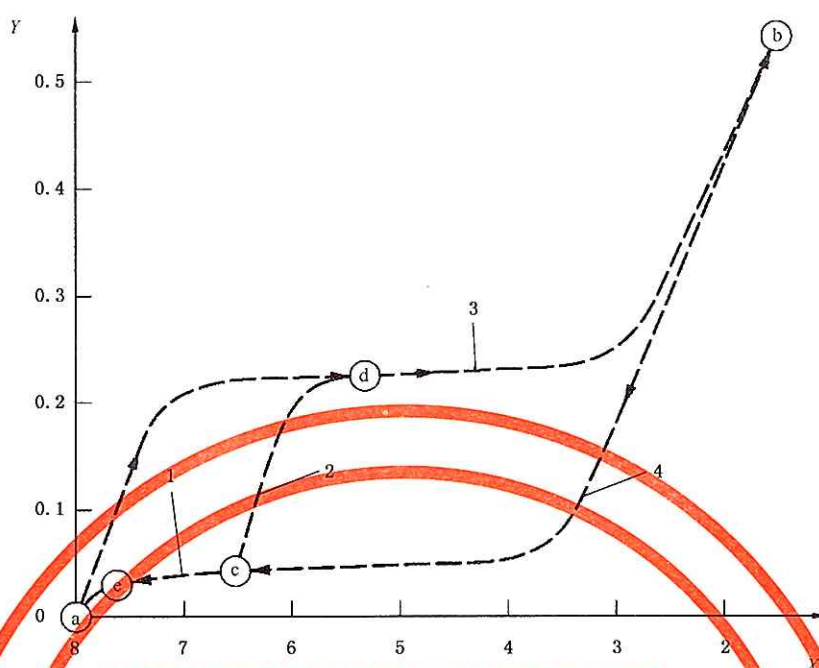
奥氏体转化为马氏体或 R 相转化为马氏体结束时的温度。

J.5.3.9.3

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。



说明:

X —— 支架直径(mm);

Y —— 环形力(N/mm);

1 —— 慢性外向力;

2 —— 径向阻力;

3 —— 负载:压握进入导管;

4 —— 卸载:从导管释放。

注: © Cordis Corporation 2012。

图 J.3 超弹性(SE)镍钛合金支撑结构的力直径曲线表示慢性外向力(COF)和径向阻力(RRF)

J.5.3.9.4

菱面体初始温度 rhombohedral start temperature

R 相初始温度

R_s

奥氏体转化为 R 相开始时的温度。

J.5.3.9.5

菱面体完成温度 rhombohedral finish temperature

R 相完成温度

R_f

奥氏体转化为 R 相结束时的温度。

附录 K

(资料性附录)

适用于人工心脏瓣膜材料和组件测试的标准示例

K.1 金属

K.1.1 用于金属外科植入物的材料规格

- 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:锻制钴镍铬钼合金
- ISO 5832-7 外科植入物 金属材料 第7部分:可锻和冷加工的钴铬镍钼铁合金
- ISO 5832-8 外科植入物 金属材料 第8部分:锻制钴镍铬钼钨铁合金
- 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标准规范
- ASTM F2082 通过弯曲和自由回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 标准转化镍钛合金温度的热分析的标准试验方法
- ASTM F2516 镍-钛超弹性材料拉伸试验的标准试验方法

K.1.2 用拉伸机拉伸至损坏的拉伸测试

- 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

K.1.3 泊松比

- ASTM E132 室温下泊松比率的标准试验方法

K.1.4 疲劳破裂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 金属材料恒振幅疲劳测试结果展示的标准操作规程
- ASTM E739 线性或线性化应力寿命(S-N_>)和应变寿命(ε-N)疲劳数据统计分析的标准操作规程

K.1.5 疲劳破裂增长速率;裂痕增长速度

- ASTM E647 疲劳裂缝增大率测量用测试方法

K.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(A、B、C、D、E、F、G、H、K、N、T 刻度)

ISO 6507-1 金属材料 维氏硬度试验 第1部分:试验方法

K.1.7 显微结构

ASTM E3 金相样品制备标准指南

ASTM E112 测定平均粒径的标准试验方法

K.1.8 热膨胀

ASTM E228 用推杆膨胀计对固体材料线性热膨胀性的标准试验方法

K.1.9 断裂韧性

ASTM E399 金属材料的线弹性平面应变断裂韧度 K_{Ic} 的标准试验方法

ASTM 1820 金属材料的线弹性平面应变断裂韧度 K_{Ic} 的标准试验方法

K.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标准实施规程

ASTM E468 金属材料恒振幅疲劳测试结果展示的标准操作规程

ASTM E739 线性或线性化应力寿命(S-N)和应变寿命(ϵ -N)疲劳数据统计分析的标准操作规程

K.1.11 腐蚀

ASTM F2129 进行循环动电位极化测量以测定小型植入装置的腐蚀敏感性的标准试验方法

ASTM G46 点状腐蚀的检查和评估标准指南

ASTM F746 金属外科植入材料的凹痕或裂隙腐蚀的试验方法

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 F746 金属外科植入材料的凹痕或裂隙腐蚀的试验方法

ASTM G192-08 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 电解液中电流腐蚀测试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 电化学阻抗测量用算法和设备的验证标准实施规程

ASTM G199-09 电化学噪声测量标准指南

ASTM G108 检测 AISI304 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及合金暴露的标准实施规程

ASTM A262 探测奥氏体不锈钢晶间腐蚀敏感度的标准实施规程

ASTM F1801-97 金属植入物腐蚀疲劳试验的标准操作规程

ISO 16429 外科植入物 金属可植入材料和长期医疗器械的评估腐蚀性能用断路电位的测量

K.2 聚合物

K.2.1 粘度测量法

ASTM D20 路面焦油的蒸馏的标准试验方法

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

K.2.2 熔融指数

ASTM D1238 用挤压式塑性计测定热塑塑料的熔体流动速率的标准试验方法

K.2.3 高分子量聚乙烯规格

ISO 3834-1 金属材料的熔焊质量要求 第1部分:质量要求的适当等级的选择标准

ISO 3834-2 金属材料熔焊的质量要求 第2部分:综合质量要求

ISO 3834-3 金属材料熔焊的质量要求 第3部分:标准质量要求

ISO 3834-4 金属材料熔焊的质量要求 第4部分:基本质量要求

K.2.4 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:使用条样法测定最大受力和最大受力时的伸长率

K.2.5 用拉伸机拉伸至损坏的拉伸测试(如适用)

ASTM D638 塑料的拉伸性能的标准试验方法

K.2.6 拉伸性能

ISO 527-5 塑料 张力特性测定 第5部分:纤维增强塑料合成物的测试条件

K.2.7 泊松比

ASTM E132 室温下泊松比率的标准试验方法

K.2.8 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:一般原理

ISO 6721-2 塑料 动力学机械性能测定 第2部分:扭转-摇摆方法

K.2.9 抗表面磨损

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

K.2.10 抗划痕

ISO 1518 油漆和清漆 刮痕试验

BS 3962-6 木制家具精整试验方法 第6部分:耐机械损伤性评定

K.2.11 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

K.2.12 疲劳破裂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 金属材料恒振幅疲劳测试结果展示的标准操作规程

K.2.13 疲劳破裂增长速率

ASTM E647 疲劳裂缝增大率测量用测试方法

K.2.14 压缩性能的测定

ISO 604 塑料 压缩性能的测定

K.2.15 外科植入物用高密度硅橡胶的规格

BS 7253-3 外科植入物用非金属材料 第3部分:热硫化硅弹性体制

K.2.16 密度

ASTM E792 临床实验室信息管理系统选择的标准指南

K.2.17 液体扩散性(多孔性和渗透性;吸水性)

ASTM D570 塑料吸水率的标准试验方法

K.2.18 硬度

ASTM D785 塑料和电绝缘材料洛氏硬度试验方法

K.2.19 耐磨性

ASTM D1044 透明塑料表面耐磨性试验方法

ASTM D4060 用泰伯尔磨蚀机测定有机涂层耐磨性的试验方法

K.2.20 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

K.2.21 断裂韧性

ASTM E399 金属材料线性-弹性平面应变断裂韧性 K_{IC} 试验方法

ASTM 1820 断裂韧性的测量的标准测试方法

K.2.22 液压扩张

ASTM F1087 垫片材料受潮线性尺寸稳定性的试验方法

K.3 陶瓷和碳

K.3.1 物理和化学性能

ISO 6474 外科植入物 矾土基陶瓷材料

K.3.2 疲劳速率

ASTM E647 测量疲劳裂纹扩展率的试验方法

K.3.3 硬度

ASTM E92 金属材料维氏硬度试验方法

K.3.4 热膨胀

ASTM E228 用推杆膨胀计测定固体材料线性热膨胀性的试验方法

K.3.5 断裂韧性

ASTM E399 金属材料线性 弹性平面应变断裂韧性 K_{Ic} 试验方法

K.4 生物材料

K.4.1 拉伸性能适用性

ISO 527 (所有部分) 塑料 拉伸性能的测定

K.5 纺织品

K.5.1 抗撕裂力的测定

ISO 13937-2 纺织 织物的撕破性能 第2部分:裤形试样(单一撕破法)撕破强度的测定

K.5.2 吸水性的测定

DIN 53923 纺织品的检验 平面织物吸水性能的测定

K.6 MRI 兼容性

ASTM F2052 磁共振环境中医疗器械磁致位移力的标准试验方法

ASTM F2119 评定无源植入物磁共振图像产物的试验方法

ASTM F2182 测量磁共振成像中无源植入物附近射频致热的试验方法

ASTM F2213 磁共振环境中医疗器械中磁致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志规程

附录 L

(资料性附录)

支撑结构材料原始的及处理后的机械性能

L.1 原材料属性

原材料属性确定来料的质量和均一性,并预知随后的机械热效应。植入器械的机械热性能不仅影响其临床表现,还会影响其应力(或应变)和疲劳性能。

下面列出的宜详细说明用于支撑结构的原材料典型机械热性能包括但不限于:

- 极限抗拉强度(UTS);
- 屈服强度(YS);
- 伸长率;
- 平台应力,适用于镍钛合金;
- 弹性应变极限,适用于镍钛合金。

L.2 后处理机械性能

支撑结构材料在释放后的应力应变性能宜记录,应力应变性能宜用图表或曲线表示加载和卸载时的行为。宜记录的支撑结构材料的典型后处理机械性能包括(但不限于)以下方面。其他可能相关的机械性能参见附录 J。

- UTS;
- YS;
- 伸长率;
- 弹性模量;
- 泊松比;
- 疲劳极限(如适用);
- 平台应力,适用于镍钛合金;
- 弹性应变极限,适用于镍钛合金。

L.3 其他机械性能

此外,在先前制造阶段记录其他机械性能能够描述用于应力或应变分析的材料。应力应变响应、疲劳极限和后处理的机械性能宜通过物理实验或模拟支撑结构材料属性、制造和释放过程的计算模型来确定。宜说明文献或指南使用价值的合理性。任何可能的情况下宜采用标准测试方法。宜对非标准测试方法进行细节描述并宜说明其合理性。

附录 M

(资料性附录)

腐蚀评估

M.1 原理

可植入器械组件的腐蚀会引起或导致结构组件失效。此外,腐蚀产物(例如,金属离子释放)能引起刺激生物和组织的反应。进行体外测试的目的是探测和测量金属离子的释放。

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、表面处理和组件制造相关(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)。腐蚀测试的计划、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。

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测试器械的适用条件。如果所依据的标准没有规定接收准则,制造商应说明最终采用的接收准则的合理性。

M.2 引言

医疗器械组件的常用标准方法包括但不限于 ASTM F2129 和 ASTM F746。非破坏性方法,如电化学阻抗谱(ASTM G106)和电化学噪声测定(ASTM G199),有利于监测腐蚀性能和加速或实时测试过程中的事件。

下面描述的腐蚀机理通常适用于可植入的人工心脏瓣膜的材料和条件,虽然其他机理也是可行的。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已经通过测试或理论性评估进行了详细说明。

M.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。可参考文献引用或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。要利用同类器械以往的经验,需要证明它们的表面化学性质是等同的。

点状腐蚀可以通过电化学方法进行评估,如 ASTM F2129 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,因此测试样品的裂缝干扰会导致低估样品抗点状腐蚀的性能。建议在测试后对样品进行显微检查(例如,ASTM G161 中的描述),以评价凹点和/或缝隙腐蚀的存在,因为没有在样品/安装接触面引入缝隙是很难安装测试样品的。

M.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)。

缝隙腐蚀会由组件的设计或产生临界缝隙的沉积形成而导致。该腐蚀机理的发生主要决定于含钝性氧化物保护层材料,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测试评估,如 ASTM F2129, ASTM F746 和 ISO16429 中所述。

M.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气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。建议通过理论方法,如埃文斯图和 ASTM G82,详细说明电偶腐蚀的风险。如果在临床使用过程中预计会发生器械之间的交替,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测试,实验装置的合并参照 ASTM F2129 中的描述。

M.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。

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,作为一种结果,缓慢的加载速率增加腐蚀疲劳的损伤。因此,在低频下进行测试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测试。腐蚀疲劳测试直接遵循机械测试程序,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。

M.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。

M.8 疲劳腐蚀后的评价

在疲劳测试和/或器械耐久性测试完成后,宜考虑样本的腐蚀评价。制造商宜说明所使用评价方法的合理性。

附录 N

(资料性附录)

流体动力学性能验证指导原则

N.1 总则

本附录提供经导管心脏瓣膜流体力学性能关于测试设备、测试设备验证、测试方案制定和测试方法的指南。设备和测试过程宜适合瓣膜的预期适应证,例如,成人/儿童、左心/右心。参见表 1 和表 2,以及附录 H。

N.2 稳态前向流测试

稳态前向流测试不是为了描述瓣膜性能,但会对验证脉动流测试的准确性有所帮助。这是一项选择性研究。

N.3 稳态回流泄漏测试

N.3.1 测试设备精度

N.3.1.1 稳态流泄漏流速的最小测量精度宜在 ± 1 mL/s 范围内。

N.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。

N.3.2 测试仪器要求

N.3.2.1 稳态回流泄漏测试宜在能够产生适于符合表 1 和表 2 预期器械应用的恒定反向压力的仪器中进行。参见附录 H 关于儿科人群推荐测试条件的指导原则。

N.3.2.2 人工心脏瓣膜宜释放在代表预期植入部位和释放器械直径的模拟导管中。

N.3.2.3 可以使用标准喷嘴表征反向压力、泄漏量流速和压力测量设备。

N.3.2.4 宜评估测试系统的可重复性并文件化。

N.3.3 测试步骤

N.3.3.1 测量通过测试瓣膜和标准喷嘴在 5 个等距反向压力点时的符合表 1 和表 2 预期器械应用的静态泄漏量。在每个反向压力水平至少进行 5 次测量。参见附录 H 关于儿科人群推荐测试条件的指导原则。

N.3.4 测试报告

稳态回流测试报告宜包括:

- 测试用流体的描述,包括生物来源或化学成分、温度、在测试条件下的黏度和密度;
- 稳态流仪器的描述;
- 每个测试的人工心脏瓣膜和标准喷嘴在每种模拟条件下的性能测试变量的平均值、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。

N.4 脉动流测试

N.4.1 测试设备精度

N.4.1.1 压力测量系统宜具有至少 50 倍测试循环率的固有频率且测量精度宜至少在 ± 0.26 kPa (± 2 mmHg) 范围内。

N.4.1.2 返流量的测量精度宜至少在 ± 2 mL 范围内。

N.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。

N.4.2 测试仪器要求

N.4.2.1 脉动流测试宜在脉动流试验台产生的近似生理条件下的脉动压力和流量波形情况下进行,该生理条件应符合表 1 和表 2 预期器械应用的必须生理范围。参见附录 H 关于儿科人群推荐测试条件的指导原则。

N.4.2.2 脉动流试验台宜具有的性能和效能是通过测试在主动脉和二尖瓣位置不同尺寸的参照瓣膜来确定。

N.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。

N.4.2.4 宜评估测试系统的可重复性并文件化。

N.4.2.5 宜模拟预植入部位的相应尺寸。

N.4.2.6 管道几何结构和机械性能宜能代表预期的植入部位。

N.4.2.7 腔室宜允许研究者对测试用人工心脏瓣膜在循环周期的所有阶段的血液流入和流出情况进行观察和拍照。

N.4.3 测试步骤

N.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。

N.4.3.2 宜在 $2\text{ L/min} \sim 7\text{ L/min}$ 之间(例如, 2 L/min , 3.5 L/min , 5 L/min , 7 L/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)、或符合表 1 和 2 预期器械应用的情况下测量压差。参见附录 H 关于儿科人群推荐测试条件的指导原则。

N.4.3.3 宜在三个不同的平均(平均高于心动周期)反向压力(例如, 10.4 kPa , 15.6 kPa 和 20.8 kPa , 80 mmHg , 120 mmHg 和 160 mmHg),在三个模拟的低、正常、高心率(例如, 45 次/min , 70 次/min 和 120 次/min),在正常的模拟心输出量(例如, 5 L/min),或符合表 1 和表 2 预期器械应用的情况下测量返流量。参见附录 H 关于儿科人群推荐测试条件的指导原则。

N.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十个测量值:

- a) 通过测试瓣膜的平均压差;
- b) 通过测试瓣膜的平均流速和均方根(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) 测试瓣膜的前向流持续时间,为循环周期时间的百分数;
- g) 返流量,包括关闭量、泄漏量(参见图 1)和通过关闭瓣膜的相应平均压差。

N.4.3.5 在人工心脏瓣膜附近评估流场(速度场和剪切场)。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)。应验证 CFD 代码,以确保正确的方程组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验证。

N.4.3.6 在研究中 N.4.3.5 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。

N.4.4 测试报告

脉动流测试报告宜包括：

- a) 测试用流体的描述,包括生物来源或化学成分、温度、在测试条件下的黏度和密度;
- b) 如 N.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的系统示意图,腔室顺应性(如果使用顺应腔室),相对于人工心脏瓣膜瓣叶底部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,和正常条件下的代表性压力和流量波形;
- c) 测试用人工心脏瓣膜开闭动作的评估,包括适当的文件,如适用,在所示条件下的邻近流场;
- d) 永久记录至少 10 次连续或随机循环中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人工心脏瓣膜和参照瓣膜性能测试变量的平均值、范围和标准差的详细信息宜用表格和图表的形式表示;
- e) 模拟心输出量;
- f) 循环率;
- g) 前向流阶段持续时间,表示为循环周期时间的百分数;
- 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(提供使用公式);
- l) 返流量、关闭量和泄漏量,以毫升表示和作为心搏出量的百分数,以及通过关闭瓣膜的相应平均压差;
- 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) 紧邻区域的流速场和剪应力场的适当文件和定量分析;
- p) 溶血和血栓形成可能性的适当定性和定量分析文件。

N.4.5 瓣周漏评估

上述描述的稳态和/或脉动回流泄漏量的方法可用于瓣周漏定量分析。瓣膜释放在模拟导管内(首先瓣膜周围无密封,然后有密封)的测试可用于评估瓣周漏。也可采用其他方法。

附录 O

(资料性附录)

耐久性测试

O.1 总则

本附录提供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。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。

O.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。

O.3 测试参数

测试宜在与表 1 或表 2 中规定的正常血压条件一致且至少为 200×10^6 次循环的定义压差下进行。制造商宜说明循环率和负载条件的合理性。测试循环率宜根据器械设计和结构材料确定,因为这些因素会影响耐久性测试的结果。参见附录 H 关于儿科人群推荐测试条件的指导原则。

O.4 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。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。

如果由于瓣叶的局部弯曲或折叠(例如:屈曲或“pinwheeling”),导致冗余的瓣叶材料过早的退化,其中冗余的瓣叶是由于放置设备到在指定的使用范围的低端的瓣环造成的,应进行弯曲或折叠区域的瓣叶材料的附加评价(例如:组织学评价,扫描电子显微镜评价等)。结果应与那些最大放置瓣膜直径的测试瓣膜定性比较。

注:“pinwheeling”是冗余的瓣叶组织造成的瓣叶自由边的扭曲。

可以考虑附加比较短的生理节拍率($< 200 \text{ bpm}$)的耐久性测试。

O.5 实时磨损试验

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

O.6 动态失效模式

宜识别出与瓣膜结构性破坏(附录 G)相关的潜在失效模式。一种可能的评价方法是把经过

200×10⁶次循环的耐久性试验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。根据器械设计、材料和结构可以采用其他评价方法。宜对使用的方法进行合理说明。

O.7 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) 释放后的瓣膜构型的描述和尺寸;
- c) 参照瓣膜使用的合理性说明;
- d) 使用的循环率的合理性说明;
- e) 接受/排除标准及其合理性说明;
- f) 评估用流体的描述,包括在模拟条件下生物来源或化学成分、温度、黏度、pH 和密度;
- g) 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;
- h) 相关测试条件(例如,循环率、平均峰值关闭压差)、压力波形采样和任何偏离耐久性试验规定的测试条件的理由;
- i) 在至少 95% 的测试循环周期期间,验证得到的穿过关闭瓣膜的目标压力至少达到每个循环周期的 5%;
- j) 在下述时间点详细描述人工心脏瓣膜的外观和流体动力学性能:测试前,测试完成后,测试过程中每 50×10⁶ 次循环(或更少的循环间隔),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。宜表明用于在评估中瓣膜是否完整,且是否满足接受/排除标准。

附录 P

(资料性附录)

疲劳评估

P.1 总则

疲劳评估包括：

- 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；
- 结构材料/组件的疲劳特性；
- 器件/瓣膜的疲劳寿命评估。

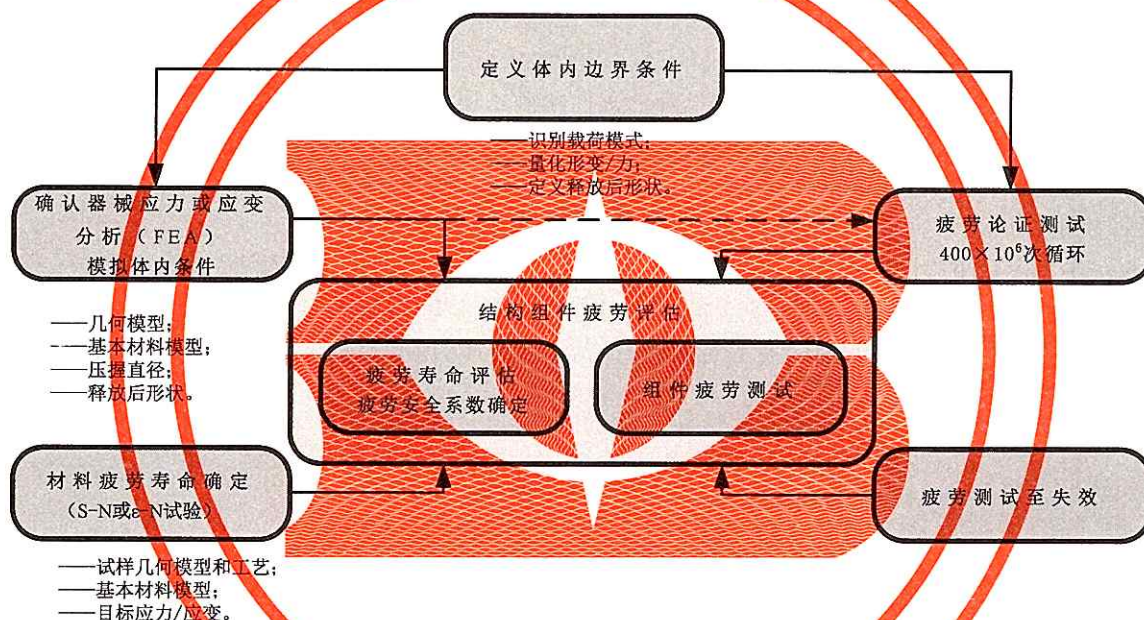


图 P.1 利用应力或应变寿命方法进行结构组件疲劳评估的原理图示例

注：应力分析或应变分析的选择宜取决于结构组件的材料。

P.2 在模拟体内条件下结构组件的应力/应变分析

经确认的经导管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。

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。

制造商宜识别和说明适当的体内载荷条件的合理性。表1和表2中提供了与正常血压、高血压和低血压条件相关的压力。参见附录H关于儿科人群推荐测试条件的指导原则。

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/应变历史可能包括,但不限于:

- 初装、热定型扩张、制造、测试和检验；
- 压握/装载到输送系统；
- 释放；
- 回收和再释放(如适用)；
- 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。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。这对柔性瓣叶的瓣膜尤其适用,几何不对称结构能促进不对称结构的关闭。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、温度相关和/或非线性模型(视情况而定)。宜根据代表实际结构组件的材料测试,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。注意,宜与独立测量结果进行对比。

P.3 疲劳特性

P.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)。例如,宜确定镍钛合金组件的材料属性(例如, A_f 温度)。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。

注意,疲劳测试宜保留预期的体内失效机理。例如,在进行疲劳裂纹扩展测试时,镍钛合金表现出对测试频率和环境相对不敏感。如果采用加速方案(例如,增加测试频率),制造商宜说明所选择的测试频率的合理性。

P.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。注意,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。

P.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。

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。注意,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。

P.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(通常看做是循环应力强度因子)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。例如,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。例如,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。

P.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。

P.4 疲劳寿命评估

P.4.1 总则

在根据 M.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。

P.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。

P.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。

P.4.4 损伤容限分析(DTA)

对于许多经导管瓣膜,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,如测试样品的几何形状、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。

小部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帮助。

P.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。

P.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。

P.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 Q
(资料性附录)
临床前体内评价

Q.1 总则

基于风险管理评估和为了预测临床使用的安全性和功能性,研究宜设计足够的动物数量,用于植入受试的经导管的人工心脏瓣膜和参照的人工心脏瓣膜(宜提供动物模型原理以及使用替代解剖部位和和植入方法的合理说明)。

本附录(表 Q.1)所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。然而,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的参数。经导管瓣膜的急性试验可以在非无菌条件下进行。

Q.2 定义**Q.2.1**

急性评估 acute assessment

使用短期植入物评估体内安全性和功能性

注:所有参与急性短期评估的动物在研究过程中要保持全身麻醉。

Q.2.2

慢性评估 chronic assessment

使用长期植入物评估动物在麻醉恢复后的慢性的体内安全性和功能性

注:这些研究的终点和过程应通过风险分析来确定。

表 Q.1 评价示例

评价项目	急性	慢性
血流动力学性能	×	×
易用性	×	×
器械移动/脱落	×	×
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		×
结构性瓣膜功能障碍和非结构性功能障碍		×

Q.3 评价的部署

表 Q.1 中所列的评价说明如下。

Q.3.1 血液动力学性能

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,且心输出量范围为每分钟

2.5 L~6 L。跨瓣返流测量宜采用持续流量测量技术或其他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。

Q.3.2 易用性

对比参照的瓣膜系统(如适用),易用性宜包括对经导管瓣膜的操纵特性(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。及系统独一无二的特征。宜描述如快节奏或球囊瓣膜成形术等辅助过程。术中或术后宜使用适合的成像模式观察瓣膜的功能和位置。所选用设备的性能特征宜文件化。

Q.3.3 器械移动或脱落

使用成像或其他适当的技术进行描述和记录,以评估器械的移动或脱落。

Q.3.4 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。

Q.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。

Q.3.6 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。血栓栓子可能来源于植入部位、输送系统或人工心脏瓣膜。

Q.3.7 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。如适用,结果宜与参照瓣膜的相关资料进行对比。

Q.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。

Q.3.9 结构性瓣膜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/或研究主管的许可,移植出来的经导管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)。

Q.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 R

(规范性附录)

临床研究过程中的不良事件分类

R.1 总则

对于所有的研究课题,从课题入组(在签署知情同意后)到随访期结束,制造商应确保研究者评价和报告所有相关的不良事件。根据 ISO 14155,制造商应开发系统以确保所有的不良事件和器械缺陷得到及时报告和适当记录。

R.2 评价

根据 ISO 14155,应对不良事件和器械缺陷进行评价并向有关机构传达相关信息。

R.3 数据采集要求

对于所有观察到的不良事件(AEs),制造商应该确保以病例报告表的形式对以下信息进行文件化:

- 发病日期或首次观察日期;
- 事件的描述;
- 事件的严重性;
- 事件与器械的因果关系;
- 事件与手术的因果关系;
- 所需的治疗;
- 事件的结果或状态。

R.4 严重不良事件的分类

根据 ISO 14155 中的定义,每个不良事件应分为严重不良事件(SAE)或非严重不良事件。

R.5 不良器械影响

根据 ISO 14155 中的定义,不良器械影响应分为不良器械影响(ADE)和严重不良器械影响(SADE)。根据 ISO 14155,器械缺陷也应被识别。

R.6 因果关系的分类

宜至少根据以下分类建立 AE 与研究器械、植入手术或患者身体条件之间的因果关系:

- 器械相关:任何涉及器械功能或体内器械存在的 AE;
- 手术相关:任何由植入手术导致的 AE。该分类下的不良事件直接与一般手术后遗症相关;
- 患者身体条件相关:任何由原有条件恶化,或无法分到器械或手术相关的类别导致的 AE;
- 未知:任何无法分类到上述三种情况的 AE。

除了建立因果关系,关系的可能性也宜分成与器械或手术明确相关、可能相关或不相关。

应对因果关系作独立判定,以便确定每个事件的特定原因。应对不良事件作正式判定以避免含糊和偏差。判定过程宜由独立的,多位有资质的专家参与执行。

R.7 不良事件

R.7.1 总则

针对特定技术,宜基于风险分析建立不良事件预测。ISO 14971 中定义的风险分析方法是一种系统的方法,即利用可获得的信息来预测器械相关的危害从而对风险进行评估。ISO 14155 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,和风险分析中识别出的剩余风险,以及方案中要求的与临床手术相关的风险与预期收益平衡的评估。风险分析识别出的预期不良事件应在临床研究启动前在临床试验方案中进行明确规定。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:风险被定义为危害的严重性(或不良事件)及其发生概率的结合(参见 3.40)。

适当时,临床方案中使用的已被识别的不良事件的定义应与最适用的出版指导原则一致,例如,目前的瓣膜学术研究协会(VARC) (Leon et al., 2011)。宜根据如默克手册、医学文章或其他学术研究协会这些相关的/现代的参考文献来定义风险分析中识别出的未包括在出版指导原则中的不良事件。

除了任何相关的可能导致不良事件发生的危害(可能导致危害或不良事件的情况;例如,支柱断裂,瓣膜移动或瓣膜错位),所有的不良事件应被记录在病例报告表(CRFs)中。CRFs 也应记录所有和事件相关的信息(例如,任何潜在证据,如成像数据,生物标记等),以便根据出版指导原则未来的变更对事件进行全面分析和重新分类。

下面提供了不良事件的示例。该列表并未包含所有情况,仅代表与经导管心脏瓣膜相关的不良事件。

R.7.2 不良事件示例

- 心率失常;
- 出血;
- 心脏填塞;
- 冠状动脉堵塞;
- 器械栓塞(瓣膜或输送系统组件);
- 心内膜炎(经导管瓣膜);
- 血流动力学不稳定;
- 溶血;
- 心肌梗塞;
- 原生瓣膜功能障碍,例如:
 - 返流;
 - 狭窄;
- 人工瓣膜功能障碍,例如:
 - 返流;
 - 狭窄;
 - 瓣膜血栓形成;
- 肺栓塞;
- 肾衰竭;

- 中风/短暂性脑缺血发作 (TIA);
- 全身感染;
- 血栓形成;
- 血管损伤/创伤。

R.8 严重程度结果等级

不良事件能导致各种临床结果。由不良事件导致的临床结果示例可能包括以下任何情况:

- 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) 或移植植物。

某些结果,如死亡或住院时间延长,在许多分类表和临床试验中经常被划分为不良事件。根据 ISO 14155,应考虑这些结果是从属于一个或多个不良事件。此外,VARC 包括死亡/所有原因死亡率

的讨论;然而,这是用于研究终点而非不良事件。根据出版的指导原则(如 VARC),指导原则中识别出的与每个不良事件相关的潜在临床结果应按严重性进行排序。根据认可的指导原则,对每个不良事件的临床结果按严重性进行排序,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宜根据最新版本的相关指导原则来进行更新。

表 R.1 列出了不良事件及其相关临床结果严重性排序的示例。

表 R.1 不良事件临床结果严重性排序的示例

不良反应	临床结果严重程度等级
心率失常	1 口服或药物注射;需要观察,自然愈合,无需治疗 2 临时起搏器或心脏复律 3 永久起搏器或除颤 4 死亡
出血	1 任何值得临床提及的(进入位置血肿),不符合 2、3 或 4 项要求的出血 2 明显的出血中血红蛋白水平至少 3.0 g/dL 或需要输 2 或 3 个单位的全血/红细胞,并且不符合严重性 1 的标准 3 至少符合以下一项标准: ——关键部位或器官出血,如颅内出血,脊柱内出血,眼内出血,或心包迫使心包穿刺术,或肌肉与筋膜室综合征,或 ——出血导致低血容量性休克或严重低血压,需要升压药或手术,或 ——导致血液中的血红蛋白明显下降 ≥ 5 g/dL,或全血中或包装红细胞中血液输出 ≥ 4 U 的显著出血来源 4 致命出血
心内膜炎(经导管瓣膜)	1 需要口服或注射抗生素;需要观察,自然愈合,无需治疗 2 需要与栓塞并发症相关的静脉注射或口服抗生素 3 需要置换瓣膜 4 死亡

表 R.1 (续)

不良反应	临床结果严重程度等级
心肌梗塞, 急性	1 需要静脉注射利尿剂, 或口服治疗 2 需要溶解剂, 强心剂, 血管活性剂, 经皮血管重建术, 主动脉内球囊反搏 (IABP) 3 需要左心辅助装置, 移植 4 导致死亡
肾衰竭	1 需要改变药物治疗, IV 利尿剂 2 需要短期透析 3 需要移植, 或长期透析 4 死亡
结构性瓣膜退化	1 需要口服药物治疗, 或变更无症状的成像参数 2 需要 IV 强心剂或血管活性剂或 IABP 3 需要置换瓣膜 4 死亡

R.9 SAEs 随访

任何 SAE 应进行随访, 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 S

(资料性附录)

超声心动图方案

S.1 总则

S.1.1 在调查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方法。调查研究中可以使用计算机断层扫描(CT)或放射检查对替代瓣膜放置时的疑似障碍物进行成像,以及可以使用核磁共振以评估 LV 的质量和容积。

S.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。

S.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。

S.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“中心实验室”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。

S.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。

S.1.6 中心宜尽可能减少执行方案要求试验的人员。同样的,中心实验室宜限制评价研究的观察人员的数量。

S.1.7 对于纵向分析,所有时间点宜使用一致的成像方法。例如,在随访过程中,经食管超声心动图(TEE)和经胸超声心动图(TTE)不宜混合使用。同样的,在整个研究过程中对特殊图片的采集宜保持一致。

S.2 超声心动图研究

S.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。这通常包括二维和彩色多普勒形式的标准成像视图。成像平面通常包括:胸骨旁长轴,主动脉位、二尖瓣位和乳头肌水平的胸骨旁短轴,心尖四腔,两腔和长轴。为了充分评估替代心脏瓣膜,通常需要使用非常规切面以尽可能减少屏蔽的影响。多普勒超声是基本的成像手段。

S.2.2 宜采集足够周期的图像集(三个心动周期)以确保评价是全面的。通常,除了静态图像外,还应采集该图像前后的动态图像。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。

S.2.3 如有可能,在成像研究过程中宜采集心电图数据。

S.3 数据收集

S.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,还宜包括心功能其他方面以及描述患者总体的临床情况和进展的相关数据。

S.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。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。

S.3.3 除了这些问题,还有某些一致认为应该收集的数据。在设计临床研究时宜考虑以下描述的数据集。

S.3.4 左心室(LV)的描述指标:

- 左心室收缩和舒张末直径;
- 室间隔和左室后壁厚度;
- 左心室收缩和舒张末容积;
- 左室射血分数;
- 节段性室壁运动分析;
- 左心室质量和质量指数。

S.3.5 置换主动脉瓣的描述指标:

- 左室流出峰值流时间速度积分和环形尺寸;
- 经主动脉的峰值流速、峰值跨瓣压、平均跨瓣压、时间速度积分、射血时间;
- 使用速度积分比率通过连续性方程来计算瓣口有效面积和指数。为此,宜假定瓣膜下方的直径测量为流出道直径;
- 经主动脉流量,心输出量和心脏指数;
- 宜记录返流束的出现和位置,以及返流等级量化。此外,每个束宜分为瓣周、跨瓣、两种情况都有或不确定。

S.3.6 置换二尖瓣的描述指标:

- 来自经二尖瓣信号、峰值流速、峰值跨瓣压差、平均跨瓣压差、舒张速率积分(DVI)、压力半衰期;
- 不宜应用哈特莱公式($220/\text{压力半衰期}$);
- 尽管几乎无规范性资料,宜使用连续方程来计算瓣口有效面积和指数;
- 心输出量和心脏指数;
- 宜记录返流束的出现和位置,以及返流等级量化。此外,每个返流束宜分为瓣周、跨瓣、两种情况都有或不确定。

S.3.7 三尖瓣的描述指标:

- 峰值流速、峰值跨瓣压差、平均跨瓣压差、压力半衰期和速度积分;
- 宜记录返流束的出现和位置,以及返流等级量化。此外,每个返流束宜分为瓣周、跨瓣、两种情况都有或不确定;
- 三尖瓣返流峰值速率。

S.3.8 置换肺动脉瓣的描述指标:

- 峰值流速、峰值跨瓣压差度、平均跨瓣压差;
- 宜记录返流束的出现和位置,以及返流等级量化。此外,每个返流束宜分为瓣周、跨瓣、两种情况都有或不确定。

S.4 三维超声心动图研究

适用时,三维超声心动图可用于扩展二维研究。当需要容积数据时,所获取的三维数据会非常有帮助。如果这些方法被采用,宜注意确保随访过程中的方法与方案中的规定保持一致。

参 考 文 献

- [1] ISO 5840:2005 Cardiovascular implants—Cardiac valve prostheses
- [2] ISO 8601 Data elements and interchange formats—Information interchange—Representation of dates and times
- [3] ISO 10555-1 Intravascular catheters—Sterile and single-use catheters—Part 1: General requirements
- [4] GB/T 19971—2005 医疗保健产品灭菌 术语(ISO/TS 11139:2001,IDT)
- [5] ISO 13485 Medical devices—Quality management systems—Requirements for regulatory purposes
- [6] ISO 25539-1 Cardiovascular implants—Endovascular devices—Part 1: Endovascular prostheses
- [7] American College of Cardiology/American Heart Association 2006 Guidelines from the Management of Patients with Valvular Disease
- [8] ANSI/AAMI HE75 Human factors engineering—Design of medical devices
- [9] Duerig T.W., Tolomeo D.E. An overview of superelastic stent design. Proceedings of the Int'l Conference on Shape Memory and Superelastic Technologies SMST 2000: 585-604
- [10] EuroSCORE (see 7.4.7.2 e)
- [11] Gangloff R.P. "Environmental Cracking - Corrosion Fatigue", Chapter 18 in "Corrosion Tests and Standards - Application and Interpretation" 2nd edition, ASTM International (2005)
- [12] Kelly R.G. "Pitting", Chapter 18 in Corrosion Tests and Standards - Application and Interpretation, 2nd edition, R. Baboian (editor) ASTM International (2005)
- [13] Knirsch W. et al. Cardiac Output in Children: Comparison of the Ultrasound Cardiac Output Monitor with Thermo dilution Cardiac Output Measurement. Intensive Care Med. 2008, 34 : 1060-1064
- [14] Kappetein A.P., Head S.J., G  n  reux 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;60:1438 - 54
- [15] Mosby C. V. Harriet Lane Handbook: a Manual for Paediatric House Officers. St. Louis, 2002
- [16] Magning T. "Corrosion Fatigue Mechanisms in Metallic Materials", Chapter 13 in Corrosion Mechanisms in Theory and Practice, 2nd edition (2002)
- [17] Marquez S., Hon R.T., Yoganathan A.P. Comparative hydrodynamic evaluation of bio-prosthetic heart valves. J. Heart Valve Dis. 2001, 10: 802 - 811
- [18] Merck Manual. <http://www.merckmanuals.com/professional/index.html>
- [19] Mosteller R. D. Simplified calculation of body-surface area. N. Engl. J. Med. 1987, 317:1098
- [20] New York Heart Association functional class [see 7.4.7.2 e)]
- [21] 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, 2010

[22] Shah S.R., & Vyavahare N.R. The effect of glycosaminoglycan stabilization on tissue buckling in bioprosthetic heart valves. *Biomaterials*. 2008, 29:1645 - 1653

[23] Silverman D.C. "Types of Data", Chapter 2 in *Corrosion Tests and Standards - Application and Interpretation*, 2nd edition, ASTM International (2005)

[24] Society of Thoracic Surgeons score [see 7.4.7.2 e)]

[25] Martin B Leon, Nicolo Piazza, Eugenia Nikolsky, et al. Standardized end point definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: A consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *European Heart journal*, 2011, 32:205-217

[26] 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: 270 - 274

[27] Vahanian A., Alfieri O.R., Al-Attar N. et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008, 34:1 - 8

[28] Vesely I., Boughner D., Song T. Tissue buckling as a mechanism of bioprosthetic valve failure. *Ann. Thorac. Surg.* 1988, 46 (3):302 - 308

[29] Vyavahare N., Ogle M., Schoen F.J. et al. Mechanisms of bioprosthetic heart valve failure: fatigue causes collagen denaturation and glycosaminoglycan loss. *J. Biomed. Mater. Res.* 1999, 46: 44 - 50

[30] Yoganathan A.P., Travis B. Fluid dynamics of prosthetic valves. In: *The practice of Clinical Echocardiography*, 2nd Edition; Otto. WB Saunders, Philadelphia, PA, 2002

[31] Zegdi R., Ciobotaru V., Noghin M. et al. Is it reasonable to treat all calcified stenotic aortic valves with a valved stent? Results from a human anatomic study in adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008, 51: 579 - 584

[32] Zoghbi W.A., Chambers J.B., Dumesnil J.G. et al. American Society of Echocardiography recommendations for evaluation of prosthetic valves with two-dimensional and Doppler echocardiography. A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and The Task Force on Prosthetic valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Imaging Committee, the European Association of Echocardiography of the European Society of Cardiology, the Japanese Echocardiography Society, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echo.* 2009, 22: 975 - 1014

[33] ASTM F2052 Standard test method for measurement of magnetically induced displacement force on medical devices in the magnetic resonance environment

[34] ASTM F2119 Standard test method for evaluation of MR image artifacts from passive implants

[35] ASTM F2182 Standard test method for measurement of radio frequency induced heating near passive implants during magnetic resonance imaging

[36] ASTM F2213 Standard test method for measurement of magnetically induced torque on

medical devices in the magnetic resonance environment

[37] ASTM F2503 Standard practice for marking medical devices and other items for safety in the magnetic resonance environment

[38] ISO/IEC 17025 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
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
YY/T 1449.3—2016/ISO 5840-3:2013

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)

网址 www.spc.net.cn

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238

读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 5.75 字数 174 千字
2017年1月第一版 2017年1月第一次印刷

*

书号:155066·2-30725 定价 88.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107



YY/T 1449.3-2016