

经导管植入式人工肺动脉瓣膜

1 范围

本部分提供了通过风险管理来验证/确认经导管植入式人工肺动脉瓣膜（以下简称“经导管肺动脉瓣膜”）的设计和制造的方法，从风险评估中选择适当的验证/确认试验和方法。

本文件规定了经导管植入式人工肺动脉瓣膜的通用要求。

本文件规定了在有足够科学和临床数据的支持下的经导管肺动脉瓣膜的操作条件和性能要求。

本文件适用于所有预期经导管植入的用于替换原生肺动脉瓣膜的器械。

本文件不适用于外科植入的经导管肺动脉瓣膜。

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/T 16886.2 医疗器械生物学评价 第2部分：动物福利要求

GB/T 16886.4 医疗器械生物学评价 第4部分：与血液相互作用试验选择

GB 18278.1 医疗保健产品灭菌 湿热 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求

GB 18279.1 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求

GB 18280（所有部分） 医疗保健产品灭菌 辐射

GB/T 19974 医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的通用要求

GB/T 42061 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求

GB/T 42062 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用

YY/T 0466.1 医疗器械 用于制造商提供信息的符号 第1部分：通用要求

YY/T 0640—2016 无源外科植入物 通用要求

YY/T 0771（所有部分） 动物源医疗器械

YY 0970 医疗保健产品灭菌 一次性使用动物源性医疗器械的液体化学灭菌剂 医疗器械灭菌过程的特征、开发、确认和常规控制的要求

YY/T 1474 医疗器械 可用性工程对医疗器械的应用

YY/T 1600 医疗器械湿热灭菌的产品族和过程类别

ISO 5840-3:2021 心血管植入物 心脏瓣膜假体 第3部分：通过导管技术植入心脏瓣膜替代品（Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses — Part 3: Heart valve substitutes implanted by transcatheter techniques）

ASTM F1830 体外动态血液采集和制备的标准实施规程（Standard Practice for Collection and Preparation of Blood for Dynamic in vitro Evaluation of Hemolysis in Blood Pumps）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

循环 cycle

在脉动流条件下，测试的人工心脏瓣膜（3.4）完成一次启闭动作的过程。

[来源：ISO 5840-1:2021，3.13]

3.2

循环率 cycle rate

心率 beat rate

单位时间完成循环（3.1）的次数，通常用每分钟循环次数表示[次/分钟或跳动/分钟（bpm）]。

[来源：ISO 5840-1:2021，3.14]

3.3

返流量 regurgitant volume

一个循环（3.1）内反向通过人工心脏瓣膜（3.4）的流量，是关闭量（3.6）和泄漏量（3.5）之和。

注：临床上，可能只能测量泄漏量，可能不包括关闭量。

[来源：ISO 5840-1:2021，3.49]

3.4

人工心脏瓣膜 heart valve substitute

用于代替天然心脏瓣膜功能的器械。

[来源：ISO 5840-1:2021，3.30]

3.5

泄漏量 leakage volume

一次循环（3.1）中的瓣膜闭合阶段，与泄漏相关的那部分返流量（3.3）。包括瓣口泄漏量和瓣周泄漏量。

注：对于主动脉和肺动脉，泄漏量为闭合终止（3.17）与收缩起始（3.30）之间的流体流量；对于二尖瓣和三尖瓣，泄露量为闭合终止与舒张起始之间的流体流量。

[来源：ISO 5840-1:2021，3.35]

3.6

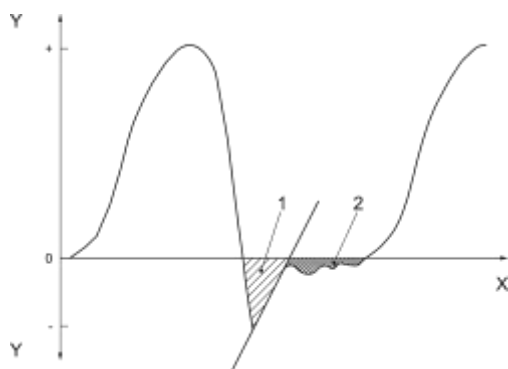
关闭量 closing volume

注1：一次循环（3.1）返流量（3.3）中与瓣膜关闭动作有关的流量部分。

注2：参见图1。

注3：对于主动脉和肺动脉，对应为收缩终止与泄漏起始之间的流体流量。

注4：总返流量是关闭量和泄漏量之和。



标引序号说明:

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

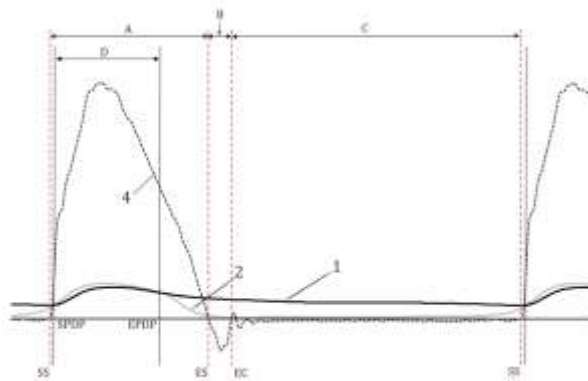
[来源: ISO 5840-1:2021, 3.9]

3.7

舒张 diastole

对应于心室充盈的心动周期时间。

注: 参见图2。



图示说明:

A——前向流期;

B——关闭期;

C——泄露期;

D——正压差期;

1——肺动脉压力;

2——右心室压力;

4——肺动脉流量。

图2 体外测试中肺动脉瓣流量和压力波形随时间示意图

[来源: ISO 5840-1:2021, 3.19]

3.8

顺应性 compliance

可变形管状结构（例如，主动脉、血管）的直径变化与压力变化之间的关系，参见公式（1）：

$$C = 100 \% \times \frac{(r_2 - r_1) \times 100}{r_1 \times (p_2 - p_1)} \dots\dots\dots (1)$$

式中：

C ——顺应性，单位为%径向变化/100 mmHg；

r_1 —— p_1 上的内半径，单位mm；

r_2 —— p_2 上的内半径，单位mm；

p_1 ——舒张压，单位mmHg；

p_2 ——收缩压，单位mmHg；

注：参考YY/T 0663.1（ISO 25539-1）。

[来源：ISO 5840-1:2021，3.11]

3.9

对照瓣膜 control valve

作为临床研究器械，用于临床前和临床评价，有相似设计并由相似材料制成的人工心脏瓣膜。

注：对照瓣膜应有已知的临床应用史。

[来源：ISO 5840-1:2021，3.12]

3.10

不良事件 adverse event

AE

受试者发生的不利的医学事件，该事件未必与研究治疗有因果关系。

注：AE可能是一个非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，这可能是暂时性或永久性的，其可能与人工心脏瓣膜（3.4）的植入或植入过程相关，也可能无关。

[来源：ISO 5840-1:2021，3.2]

3.11

设计验证 design verification

通过客观证据确定设计输出能够满足设计输入的要求。

[来源：ISO 5840-1:2021，3.15]

3.12

设计确认 design validation

通过客观证据确定器械规范满足用户需求及预期用途（3.20）。

[来源：ISO 5840-1:2021，3.16]

3.13

器械栓塞 device embolization

器械从植入的最初位置移动至一个非预期且无治疗效果的位置。

[来源：ISO 5840-1:2021，3.17]

3.14

器械失效 device failure

器械不能充分发挥其预期功能而造成危害。

[来源：ISO 5840-1:2021，3.18]

3.15

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。

注：对于体外测试，EOA的定义为公式（2）：

$$A_{eo} = \frac{q_{vRMS}}{51.6 \times \sqrt{\frac{\Delta p}{\rho}}} \dots\dots\dots (2)$$

式中：

A_{eo} ——有效瓣口面积（ cm^2 ）；

q_{vRMS} ——正压差阶，前向流量（ mL/s ）的均方根；

Δp ——平均压差（在正压差期测量）（ mmHg ）；

ρ ——测试液的密度（ g/cm^3 ）。

[来源：ISO 5840-1:2021，3.20]

3.16

收缩终止 end of systole

ES

肺动脉处前向流终止（即转向反向流的零点）。

注：ES相当于肺动脉处瓣膜开始闭合。参见图2。

[来源：ISO 5840-1:2021，3.23]

3.17

闭合终止 end of closure

EC

心动周期中瓣膜完全闭合的临界点。

注1：EC相当于从反向流到正向流的零交汇点。

注2：参见图2。

[来源：ISO 5840-1:2021，3.24]

3.18

失效模式 failure mode

器械失效（3.14）的机制。

注：失效模式，例如支撑结构严重断裂、钙化和脱垂。

[来源：ISO 5840-1:2021，3.25]

3.19

断裂 fracture

之前完好的人工心脏瓣膜（3.4）的任何结构组件发生完全的分离。

[来源：ISO 5840-1:2021，3.29]

3.20

预期用途 intended use

根据制造商提供的规范、说明书和相关信息使用产品或处理。

[来源：ISO 5840-1:2021，3.33]

3.21

平均跨瓣压差/平均跨瓣压力梯度 mean pressure difference/mean pressure gradient

在循环（3.1）的正压差阶段，人工心脏瓣膜（3.4）两侧的压差对时间的算术平均值。

[来源：ISO 5840-1:2021，3.40]

3.22

风险 risk

伤害发生的概率和该伤害严重度（3.25）的组合。

[来源：GB/T 42062—2022，3.18]

3.23

风险分析 risk analysis

系统性地使用可获得的信息以识别危险和估计风险。

[来源：GB/T 42062—2022，3.19]

3.24

风险评估 risk assessment

包括风险分析（3.23）和风险评价的全过程。

[来源：GB/T 42062—2022，3.20]

3.25

严重度 severity

危险可能后果的度量。

[来源：GB/T 42062—2022，3.27]

3.26

经导管植入式人工肺动脉瓣膜 transcatheter pulmonary valve substitute

通过导管送至植入位置并释放植入的人工肺动脉心脏瓣膜，通常无需心脏直视并在保持心脏跳动的情况下植入。

3.27

辅件 accessories

辅助人工心脏瓣膜（3.4）完成植入过程所需要的专用工具。

[来源：ISO 5840-1:2021，3.1]

3.28

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。

3.29

经导管植入式人工肺动脉瓣膜系统 transcatheter pulmonary valve system

通过导管送至植入位置并释放植入的人工肺动脉心脏瓣膜以代替天然肺动脉瓣膜的要素集，包括人工肺动脉心脏瓣膜、辅件（3.31）、包装、标记和说明书。

3.30

收缩起始 start of systole

SS

主动脉和肺动脉位置的前向流起始点（流向正向的交叉零点）。

3.31

无菌保证水平 sterility assurance level

SAL

灭菌（3.32）后产品上存在单个活微生物的概率。

注：术语SAL为一定数量值，通常为 10^{-6} 或 10^{-3} 。当采用这个数据来确定无菌时，SAL为 10^{-6} 时虽然为低数值，但比SAL为 10^{-3} 具有更高的无菌保证。

[来源：GB/T 19971—2015，2.46]

3.32

灭菌 sterilization

经确认的使产品无存活微生物的过程。

注：在灭菌过程中，微生物的灭活特性用指数函数表示。因此，任何单件产品上活微生物的存在可用概率表示。概率可以减少到很低，但不可能降到零。

[来源：GB/T 19971—2015，2.47]

3.33

收缩期 systolic duration
systole

心动周期中对应心室收缩的时期。

注：体外定义见图2。

[来源：ISO 5840-1:2021，3.68]

3.34

器械移位 device migration

人工心脏瓣膜(3.4)从植入部位的最初位置发生的可探测的移动或位移，但尚未达到器械栓塞(3.15)的程度。

[来源：ISO 5840-3:2021，3.5]

3.35

血栓 thrombus

由红细胞、聚集的血小板、纤维蛋白和其他细胞成分组成的凝固混合物。

[来源：GB/T 16886.4—2022，3.21]

3.36

血栓形成 thrombosis

在流动全血中由凝血系统和血小板激活引起，在体内、半体内或体外模拟条件下形成血栓(3.35)。

注：血栓形成有可能发生在血液静止的血管或器械的区域。

[来源：GB/T 16886.4—2022，3.22]

3.37

血栓栓塞 thromboembolization

脱落的血栓(3.35)移到下游，可能导致后续的血管堵塞或闭塞的过程。

[来源：GB/T 16886.4—2022，3.20]

4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

ACT：激活全血凝固时间 (Activated Clotting Time)

AWT：加速磨损试验 (Accelerated Wear Testing)

CFD：计算流体力学 (Computational Fluid Dynamics)

COF：持续外扩力 (Chronic Outward Force)

CT：计算机断层扫描 (Computed Tomography)

DFM：动态失效模式 (Dynamic Failure Mode)

DPIV：数字粒子图像测速 (Digital Particle Image Velocimetry)

FEA：有限元分析 (Finite Element Analysis)

IFU：使用说明书 (Instructions For Use)

MRI：磁共振成像 (Magnetic Resonance Imaging)

PTT：部分凝血活酶时间 (Partial Thromboplastin Time)

RVOT：右心室流出道 (Right Ventricular Outflow Trac)

RWT：实时磨损试验（Real-Time Wear Testing）
SEM：扫描电子显微镜（Scanning Electron Microscope）
TPVI：经导管肺动脉瓣膜植入（Transcatheter Pulmonary Valve Implantation）
注：也称经导管肺动脉瓣膜置换（TPVR，Transcatheter Pulmonary Valve Replacement）
ViV：瓣中瓣（Valve-in-Valve）
ViR：环中瓣（Valve-in-Ring）

5 基本要求

制造商应确认在经导管肺动脉瓣膜产品在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 总则

应适用YY/T 0640—2016的要求。

6.2 预期用途

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预期声称。

6.3 设计输入

6.3.1 操作规范

制造商应在文件中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、货架预期寿命、运输/储存的限制条件以及器械预期发生作用的生理环境。制造商应规定所有与尺寸相关的参数以便术者选择合适的植入型号。表1定义了肺动脉正常的和病理的成人患者群体的肺动脉各项参数。

表1 用于经导管肺动脉瓣膜使用环境——成人

参数				要求
一般条件	环境介质			心内/血液中
	温度/℃			34~42
	心率/bpm			30~200
	心输出量/（L/min）			3~15
	前向流量/mL			25~100
患者自身条件产生的血压和相应的压力载荷	正常血压		右心室收缩压峰值/mmHg	18~35
			肺动脉舒张末压/mmHg	8~15
			通过闭合瓣膜的峰值压差 ^a —肺动脉瓣ΔPp/mmHg	13~28
	低血压		右心室收缩压峰值/mmHg	<18
			肺动脉舒张末压/mmHg	<8
			通过闭合瓣膜的峰值压差 ^a —肺动脉瓣ΔPp/mmHg	<13
	高血压	轻度	右心室收缩压峰值/mmHg	35~49
			肺动脉舒张末压/mmHg	15~19
			通过闭合瓣膜的峰值压差 ^a —肺动脉瓣ΔPp/mmHg	28~34

表 1 用于经导管肺动脉瓣膜使用环境——成人（续）

参数				要求
患者自身条件产生的血压和相应的压力载荷	高血压	中度	右心室收缩压峰值/mmHg	50～59
			肺动脉舒张末压/mmHg	20～24
			通过闭合瓣膜的峰值压差 ^a —肺动脉瓣ΔPp/mmHg	35～42
		重度	右心室收缩压峰值/mmHg	60～84
			肺动脉舒张末压/mmHg	25～34
			通过闭合瓣膜的峰值压差 ^a —肺动脉瓣ΔPp/mmHg	43～59
		极重度	右心室收缩压峰值/mmHg	≥85
			肺动脉舒张末压/mmHg	≥35
			通过闭合瓣膜的峰值压差 ^a —肺动脉瓣ΔPp/mmHg	≥60
^a 通过闭合肺动脉瓣的峰值压差用以下关系进行评估： $P \approx \text{重搏切迹对应的压力（假定右心室压力为零时）} \approx \text{肺动脉舒张末压} + 1/2 (\text{右心室收缩压峰值} - \text{肺动脉舒张末压})$ 。				

6.3.2 性能规范

制造商应建立器械的临床性能要求和满足预期用途、器械声称的器械性能规范。器械具体性能规范见 ISO 5840-3:2021。

6.3.3 植入过程

整个系统应使预期用户有能力安全有效地完成术前、术中和术后操作过程并达到预期目标。应包括预期用户完成手术使用的所有其他特定的工具和辅件。应包括在植入过程中所需控制患者的特定参数，例如ACT等指标。

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YY/T 1474。

6.3.4 包装、标签和灭菌

6.3.4.1 器械的包装、标签及灭菌应满足附录 G、附录 H 和附录 E 的要求。

6.3.4.2 制造商应在标记中提供足够的信息和指导，以便进行适当的植入部位的准备、植入物尺寸的准确选择以及经导管肺动脉瓣膜的可靠植入。

6.4 设计输出

制造商应建立一个完整的经导管肺动脉瓣膜系统的规范，包括组件和组装规范、输送系统（如适用）、辅件、包装和标记。除了经导管肺动脉瓣膜系统的物理组件，宜考虑把植入手术本身视为肺动脉瓣膜治疗安全有效的一项重要因素。

6.5 设计转换

6.5.1 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。

6.5.2 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用途是安全和适合的。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。

6.5.3 当生产过程的输出结果不能或未经后续监测时，制造商应对这些生产过程进行确认，过程软件同样需要进行确认，并对结果进行文件化。

6.6 风险管理

制造商应按照GB/T 42062定义和实施风险管理程序。制造商应在风险管理计划中明确定义和阐释风险管理程序。

7 设计验证测试和分析/设计确认

7.1 一般要求

7.1.1 制造商应进行设计验证以证明按照器械规范可生产出符合设计规范的经导管肺动脉瓣膜系统（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、设备（规格、校准等）、测试条件（器械预期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（选择依据需要具有合理性）。应采用经适当确认过的验证测试方法。参见GB/T 27025 中相关章节。

7.1.2 制造商还应按照 GB/T 42061 对经导管肺动脉瓣膜系统进行设计确认，以保证器械能够满足用户需求及预期用途。

7.1.3 YY/T 1449.3 提供经导管肺动脉瓣膜的设计验证试验的通用要求。

7.2 体外评估

7.2.1 总则

体外评估应被用于降低风险分析识别出来的风险。

7.2.2 测试条件、样品选择和报告要求

7.2.2.1 测试样品和样品选择

7.2.2.1.1 测试样品宜尽可能代表供应临床使用的经导管肺动脉瓣膜系统成品，包括根据所有制造程序和 IFU 的规定进行允许的最大次数的灭菌、化学处理过程、老化、运输/搬运，以及任何装载和释放步骤（包括重新定位和回收，如适用）。测试样品与成品之间的任何偏离均需进行合理性说明。

7.2.2.1.2 被选择的测试样品应能完全代表所有的产品构型（例如：尺寸规格、展开形状、使用范围、植入位置）。对于一些特殊的测试，不需要覆盖所有的产品构型，但应提供样品构型选择的理由。

7.2.2.1.3 对于所有测试，应根据测试的特定目的和风险评估来证明样本量的合理性。如适用，有关取样和样品处理的附加信息应包含在此定义在每个测试方法中。

7.2.2.2 测试条件

测试方法使用到的模拟体内血流动力学条件，应考虑表1给出的针对成年人群的使用环境。在体外测试中，应使用表2提供的推荐压力值。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，此类液体的物理特性（例如：比重、工作温度下的粘度）应适用于当前的测试。应说明所用测试液的合理性。当使用动物或人类血液时，应考虑GB/T 16886.4和ASTM F1830中的建议。适当时应按预定的操作温度下进行测试。制造商应根据设计输入定义测量参数。关于儿科人群的建议测试条件的指南参见ISO 5840-1:2021附录E。

表2 肺动脉瓣体外测试的推荐压力值——成人

血压		肺动脉收缩压峰值 mmHg	肺动脉舒张末压 mmHg	通过闭合瓣膜的峰值压差 肺动脉瓣 ΔP_p mmHg
正常血压		25	10	20
低血压		15	5	10
高血压	轻度	45	17	30
	中度	55	22	40
	重度	75	30	50
	极重度	85	35	60

7.2.2.3 报告要求

7.2.2.3.1 每份测试报告应包括：

- 测试的目的、范围和原理；
- 受试经导管肺动脉瓣膜系统元件的识别和描述（例如：批号、尺寸、构型）；
- 适当时，参照器械的识别、描述和选择的理由；
- 测试的样本数量和样本量的确定理由；
- 测试方法的详细描述，包括模拟临床使用的预处理；
- 预先规定的接收准则，如适用；
- 验证是否符合适当的质量保证标准（例如：良好实验室规范）；
- 如有偏差，应论证偏差对测试结果科学有效性的影响；
- 测试结果和结论（即对结果的解释）。

7.2.2.3.2 应描述数据分析中使用的统计程序及其原理。测试结果和结论应作为风险管理文档的输入，在评审时以评估风险管理中的危害/失效模式相关的风险。

7.2.3 材料性能评估

7.2.3.1 总则

临床前评估心脏瓣膜系统部件（如支撑结构、瓣叶、裙边）的性能应根据风险评估确定的系统具体设计进行评估。应适用YY/T 0640—2016的材料要求。进行附加测试以确定设计中使用的材料是否合适。例如，需要对依赖形状记忆特性的材料进行测试，以评估其变形特性。

7.2.3.2 生物安全性

7.2.3.2.1 经导管肺动脉瓣膜系统材料和组件的生物相容性应参照 GB/T 16886.1。风险管理文件中记录的测试计划应包括生物安全性的评价程序，合理说明所获信息的适当性和充分性。该文件应包括用于通过其他来源获得的补充信息的生物安全性测试的理由，以及豁免 GB/T 16886.1 识别出的测试的理由。考虑到右心系统血流速度较慢，较易出现凝血/血栓问题，因此应结合体外实验（如 PTT、血小板白细胞计数等测试）和大动物体内评估来证明经导管肺动脉瓣膜的致血栓性。同时，开展生物学测试时需充分考虑输送系统及其他配件因物质迁移对经导管肺动脉瓣膜产生的影响，必要时可进行模拟临床使用。

7.2.3.2.2 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。如果识别出的危险有潜在的重要临床影响，应使用既定方法（例如：作用模式、剂量反应、暴露水平、生化反应和毒代动力学）来表征毒理学风险。

7.2.3.2.3 对于使用动物组织或其衍生物的经导管肺动脉瓣膜，应根据 YY/T 0771（所有部分）对这

些材料使用相关的动物源风险进行评价。

7.2.3.3 材料和性能测试

7.2.3.3.1 组成经导管肺动脉瓣膜系统及其元件的所有组成材料的材料性能，应根据其特定设计进行适用性评价。可参考相关科学文献或以往类似器械的表征数据；然而，应合理说明用于经导管肺动脉瓣膜的文献数据的适用性。

7.2.3.3.2 适用时，应表征各个制造阶段的性能：

- 结构组件的原材料[例如：心包膜材料的力学性能、热皱缩温度(如适用)、微观结构观察(SEM、HE 染色)]。若原材料由第三方供应商提供，需对原材料进行适当的检验以保证其符合产品制造要求；
- 最终制造后的结构组件，[例如：支撑结构的耐腐蚀性能(参照附录 J 提供的耐腐蚀评估指南)、疲劳性能(参照附录 L 提供的疲劳评估)等]；
- 通过适用的导管装载和释放后的成品器械（例如：成品瓣膜的流体力学、疲劳性能、装载回收性能等）；
- 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）。

7.2.4 流体动力学性能评估

应进行流体动力学测试，以提供经导管肺动脉瓣膜流体动力学性能方面的信息、在心脏负荷条件下经导管肺动脉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IFU一致的装载和释放步骤将植人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C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提供了对应经导管肺动脉瓣膜释放后不同直径（单位：mm）的开口面积和返流百分比的最低性能要求，应用作评估经导管肺动脉瓣膜性能的参考框架。表3中的参数是基于假设释放后经导管肺动脉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所列范围的释放后经导管肺动脉瓣膜直径，制造商应提供性能参数的合理说明。在对返流进行评估时，制造商应分别评价开口面积及瓣周的返流总量，以用于与表3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经导管肺动脉瓣膜的性能；在植入部位相关区域的释放后经导管肺动脉瓣膜直径会比未受限制的经导管肺动脉瓣膜直径小。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，平均肺动脉压力=20 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ISO 5840-1:2021附录E）。

表3 器械最低性能要求——经导管肺动脉瓣膜

参数	经导管肺动脉瓣膜在植入部位的展开直径							
	mm							
	20	22	24	26	28	30	32	34
AEO/cm ² ≥	0.90	1.10	1.30	1.50	1.75	2.05	2.35	2.65
总返流百分比（占前向流量）/% ≤	20							

7.2.5 结构性能评估

7.2.5.1 总则

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。

7.2.5.2 植入物的耐久性评估

7.2.5.2.1 耐久性评估的主要目标是证明体外耐久性寿命最低要求，确定经导管肺动脉瓣膜替代物预期的与耐久性相关的失效模式，并对潜在的失效后果（例如：立即完全丧失瓣膜功能或逐渐退化的瓣膜功能）提供预测。单一耐久性测试方法的结果可能提供有限的体外耐久性预测结果，因此，综合运用互补的评估方法可提供一个更全面的体外耐久性结论。

7.2.5.2.2 综合测试方法，包括 AWT、DFM 和 RWT，可对经导管肺动脉瓣膜的体外耐久性进行全面的评价。计算方法，如有限元分析，可以与这些耐久性测试方法结合使用。其他结果，如来自慢性临床前体内评估的结果，可为增强体外耐久性评估结论提供数据。

7.2.5.2.3 经导管肺动脉瓣膜或外科植入的肺动脉瓣膜可作为耐久性测试的参照瓣膜。由于体外耐久性测试得出有关临床表现的结论存在局限性在体外试验条件下，比较研究测试瓣膜和参照瓣膜的耐久性性能是可行的。

7.2.5.2.4 制造商应确定并论证所采用的综合方法和相关试验方法。在耐久性评估范围内应至少进行 AWT 和 DFM 测试。耐久性综合评估的总体结论应使用预先规定的验收标准，并与参照瓣膜（如适用）进行比较。

7.2.5.2.5 应遵循附录 K 中描述的 AWT、DFM 和 RWT 测试方法的要求和建议指南。

7.2.5.3 器械结构性组件的疲劳评估

7.2.5.3.1 应评估经导管肺动脉瓣膜结构性组件的疲劳性能；应适当考虑包含支撑结构的所有组件，包括锚定特征。应进行测试以证明支撑结构在经受至少 4 亿次测试周期后仍保持其功能。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。

7.2.5.3.2 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 2 所列的中度高血压条件以及其他相关体内负载条件一致。载荷模式参考 ISO 5840-1:2021 附录 K。关于儿科人群的建议测试条件的指南参见 ISO 5840-1:2021 附录 E。

7.2.5.3.3 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，对所有的结构组件进行。应进行应力/应变分析的验证，以证明预测结果的可信度（ASME V&V 40）。虽然由制造商自行开发和证明验证方法，但验证应包括预测的 FEA 结果与独立实验测量结果的比较。在确定载荷和边界条件时应考虑预期植入位置的关键特征（例如：顺应性，几何形状，原生肺动脉瓣膜或以前植入的器械）。应考虑来自所有瓣膜组件的载荷。瓣膜运动和关闭时的几何形状并非总是对称的。因此，应对整个瓣膜 / 组件的几何形状进行应力/应变分析，除非证明采用对称条件的简化模型能够代表整体分析。应力/应变分析中所涉及的每种材料均采用经适当确认的材料本构模型，包括频率相关、温度相关和/或非线性模型。

7.2.5.3.4 为了评估与疲劳相关的失效模式的风险，应在模拟的体内条件下进行结构组件的疲劳表征和使用寿命评估。制造商应确定并合理说明采用的疲劳评估方法和相关的表征技术，以便通过采用特定的材料和瓣膜/组件的设计使抗疲劳性能达到最优化。未经充分合理性说明的来源于文献的材料疲劳表征数据是不能被接受的。应力应变分析应考虑疲劳测试样本（例如：材料试样）中未能包含的因制造过程而产生的残余应力/应变。疲劳评估应考虑所有应力/应变的影响，包括由于部件制造过程产生的残余应力/应变，以及由于根据器械设计将器械装载到输送系统和器械展开而产生的残余应力/应变。

7.2.5.4 组件腐蚀评估

7.2.5.4.1 应评估构成经导管肺动脉瓣膜系统的所有组件金属材料的耐腐蚀性。众所周知，金属的腐蚀电位与制造过程（例如：热处理、化学蚀刻、电化学抛光）和器械加载到输送系统及释放展开过程密

切相关。因此，应使用成品状态组件对耐腐蚀性进行表征。

7.2.5.4.2 制造商应提供测试方法的选择依据，并合理说明在测试或理论评估中已考虑所有腐蚀机理和条件。例如，应对耐久性试验后可能产生的微振磨损（磨损）和微振磨损腐蚀进行评估，并在设计时就要考虑允许某些组件（例如 ViV、ViR、编织丝）之间存在微运动，这些微运动可能会破坏相关组件涂层或钝化膜。附录 J 提供了建议性的指南。

7.2.6 针对特定设计或过程的测试

7.2.6.1 总则

为了评估由风险分析识别出的可能与耐久性或组件疲劳无关的失效模式，可能需要进行针对特定设计的测试。在某些情况下，针对特定设计的测试可能会直接影响组件或瓣膜的整体结构使用寿命，进而可能需要额外的测试。针对特定设计的测试的示例，参见 ISO 5840-3:2021附录F。

7.2.6.2 器械抗移位性能

为了确保肺瓣的抗移位性能，制造商应在模拟操作条件下评估植入器械保持在目标植入部位（例如：原生瓣膜或已存在的假体）的能力。应考虑植入器械形状、产品说明书中规定的植入尺寸、植入深度、植入部位特征（例如：原生瓣膜、钙化程度和分布）和机械性能（例如：顺应性）的变化，同时考虑周围解剖结构（例如：原生瓣膜、RVOT）。对于ViV适应症，制造商应考虑现有器械的模拟操作条件以及与现有器械在抗移位性能方面的所有相互作用。应考虑使用表2规定的压力条件以及其他负载条件。儿童人群建议测试条件参见ISO 5840-1:2021附录E。

7.2.6.3 支架短缩率

7.2.6.3.1 制造商应确定在导管装载条件和释放达到最大标称直径条件下，植入物长度的短缩程度（指南见 ASTM F2081）。结果应以百分比表示，按式（3）计算：

$$P_f = \frac{L_c}{L_1} \times 100\% \dots\dots\dots (3)$$

式中：

P_f ——短缩率；

L_c ——长度变化量；

L_1 ——支架释放时的实际长度。

7.2.6.3.2 对于肺瓣支架的短缩率，制造商应对其进行规定，并说明理由。

7.2.6.4 抗挤压性能

7.2.6.4.1 制造商应确定支架结构在产品说明书规定的直径范围内抵抗由于作用于预定植入部位的挤压载荷而产生的永久变形的能力。

7.2.6.4.2 对于非圆形设备，应考虑设备的具体使用范围，因为它与预期的环形几何形状有关。这可以通过以下评估来实现：

——径向抗挤压测试，测量支架结构在受到沿圆周均布的径向载荷时抵抗永久变形的能力；

——抗平行板挤压测试，测量支架结构在受到沿支架长度方向均匀分布的载荷时抵抗永久变形的能力。

7.2.6.5 支架弹性回缩

制造商应确定支架外径从球囊充盈时的最大外径到球囊回撤后的最终外径的变化百分比，在产品规格书中给出的推荐尺寸应考虑支架回缩。指南见ASTM F2079。

7.2.6.6 径向支撑力

制造商应表征支撑结构从最大直径压缩至器械说明书中规定的最小压握直径的过程中抵抗径向压缩的向外力。指南见ASTM F3067。应根据装置的情况，考虑多次压缩或回收步骤的影响。对于非对称的装置，应考虑周长变化或其他尺寸。肺瓣的径向支撑力，制造商应对其进行规定，并说明理由。

7.2.6.7 慢性外向力

制造商应表征支撑结构在被压缩至器械说明书中规定的最小压握直径向最大非约束直径扩张过程中的向外力。指南见ASTM F3067。根据不同的支架结构设计，支架结构不同区域的COF可能不同，应进行相应的评估。应根据装置的情况，考虑多次压缩或回收步骤的影响。对于非对称的装置，应考虑周长变化或其他尺寸。肺瓣的慢性外向力要求，制造商应对其进行规定，并说明理由。

7.2.6.8 输送系统设计评估要求

制造商应根据具体的输送系统设计和输送方式（例如：经股动脉、经心尖）的风险评估结果，定义并论证所有适用要求。有关输送系统设计评估要求的信息见ISO 5840-3:2021附录D。

7.2.6.9 可视性

制造商应使用推荐的成像方式（例如：透视、MRI、CT、超声心动图），评估植入器械和输送系统在输送、定位和输送系统退出期间/之后的可视性能力。对于瓣中瓣和环中瓣，应评估在现有瓣膜或瓣环存在下可视性植入器械和输送系统的能力。

7.2.7 器械的MRI兼容性

制造商应评估经导管肺动脉瓣膜的MRI的安全性和兼容性。可参照ASTM F2052、ASTM F2213、ASTM F2182、ASTM F2119和ASTM F2503。也应考虑植入部位预先存在的人工瓣膜（即ViV植入）对经导管肺动脉瓣膜使用MRI的安全性和兼容性的影响。

7.2.8 模拟使用

应通过利用模拟预期使用条件的模型来评估经导管肺动脉瓣膜具有在预期植入部位安全、一致和准确植入的能力。该评估应涵盖经导管肺动脉瓣膜的所有构成要素。模拟使用的实施可参照ISO 5840-3:2021。

7.2.9 人为因素/可用性评估

模拟使用除了用于评估经导管肺动脉瓣膜系统的功能性，也应作为根据YY/T 1474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使用者能够安全、有效地将器械送至植入位置并展开。可用性评估的性能测定应基于对使用错误的分析结果。可用性评估应主要关注用于实施植入过程的系统的设计属性能否适当地减少已识别的潜在使用错误。

7.2.10 植入物血栓形成和溶血潜力评估

7.2.10.1 应对经导管肺动脉瓣膜的血栓形成和潜在溶血进行评估。可采用DPiV、CFD和离体方法（例如：血液循环）等方法确定血栓形成的可能性；然而，其他方法（例如：临床前评估）也可作为该评估的一部分。要进行此类评估，应认识到采用单一方法的结果可能具有不确定性。利用各种互补方法组合

的综合方法可能有助于提供最全面的结论。制造商应基于风险分析的结果，确定并合理性说明用于评估血栓形成和潜在溶血的综合方法和相关表征技术。有关评估器械血栓形成和潜在溶血的建议性方法指南，参见 ISO 5840-1:2021 附录 H。

7.2.10.2 制造商应确定并合理说明所使用的体内载荷和环境条件，如适用，包括将器械植入到已预先存在的器械中。评估应包括经导管肺动脉瓣膜的紧邻区域（流入和流出端），包括经导管肺动脉瓣膜内部（例如：瓣叶结合处和尖端）。分析时应使用的条件，至少应使用低和高的心输出量（每搏量乘以心率，低血压时为 3L/min，高血压时为 7L/min），表 2 所列的正常血压，心率 70 次/min。关于儿科人群测试条件的建议指南，参见 ISO 5840-1:2021 附录 E。

7.2.10.3 使用综合方法所得结果的解释应基于来自文献和/或参照器械测试数据的比较（例如：具有临床实践的经导管植入瓣膜或外科瓣膜）。应根据风险评估得出有关血栓形成和潜在溶血可能性的结论。建议性的指南见 ISO 5840-1:2021 附录 H。

7.3 临床前体内评价

7.3.1 总则

应考虑 YY/T 0640—2016 的一般要求。

7.3.2 总体要求

7.3.2.1 应进行系统的临床前体内试验来详细说明新的或改良的经导管肺动脉瓣膜（系统的安全性和有效性）。

7.3.2.2 对于已有临床史的经导管肺动脉瓣膜的设计变更，应阐明省略或简化临床前体内评价的合理性。

7.3.2.3 临床前体内试验的设计方案应基于风险评估和适当的指导文件。该方案可能涉及不同动物物种的使用和不同植入持续时间以说明风险评估中识别的关键问题。临床前体内评价：

——评价经导管肺动脉瓣膜的血液动力学性能；

——评价经导管肺动脉瓣膜系统的输送、释放、植入过程以及成像特征。评估的所有可用性特性应符合 YY/T 1474 的要求，应考虑但不限于以下项目：

- 易用性，包括输送系统的操作特性（例如：推送性、追踪性）；
- 相对于血流方向的瓣膜同轴性（注意器械成角、弯曲、扭结）；
- 植入后经导管肺动脉瓣膜的形态和结构组件的改变；
- 成像特征；
- 经导管肺动脉瓣膜移位或脱落；
- 与周围解剖组织（例如：瓣叶、瓣环、瓣膜下结构等）的相互作用；
- 如适用，经导管肺动脉瓣膜能够输送、回收、回撤、重新定位和/或移除的能力；

——评估经导管肺动脉瓣膜的体内反应，应考虑但不限于以下项目：

- 愈合特性（例如：血管翳形成、组织增生）；
- 植入后形状和结构组件的变化（例如：器械成角、弯曲、扭结）对血流动力学的影响；
- 溶血；
- 血栓形成；
- 来自植入部位、输送系统或经导管肺动脉瓣膜材料的脱落；
- 经导管肺动脉瓣膜移位或脱落；
- 生物学反应（例如：炎症、钙化、血栓形成、排异，以及其它未预期的与组织的相互作用）；
- 与周围解剖结构（例如：瓣叶、瓣环、瓣膜下结构等）的相互作用；

- 结构性瓣膜衰败或非结构性瓣膜功能障碍；
- 应使用最终设计成品的经导管肺动脉瓣膜系统。适当时，系统应按照和预期临床使用相同的程序进行器械准备、释放、回收、回撤、重新定位和/或移除以及成像。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、最多的压握次数、植入物维持在压握状态的最长时间、器械规范中显示的最多回收和重新定位次数）：
 - 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特性；
 - 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及对结果的影响；
 - 将经导管肺动脉瓣膜系统放在预期使用在肺动脉瓣膜上进行研究；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肺动脉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；
 - 对照组应与试验组具有同等的人工瓣膜尺寸，并在完全相同的解剖结构和生理条件下进行试验；如使用的瓣膜尺寸不同，制造商应提供充分的理由；
 - 由有相关经验和知识的试验机构按照适当的质量标准来执行（例如：良好实验室规范）
 - 动物福利符合GB/T 16886.2要求。

7.3.3 方法

7.3.3.1 附录 F 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肺动脉瓣膜系统的临床使用和血流动力学性能（输送、释放、成像和测试经导管肺动脉瓣膜）。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。

7.3.3.2 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（例如：心内膜炎）的动物，应分析并发症原因从而考虑该动物是否可被剔除出实验动物组，若剔除应报告。

7.3.3.3 选择合适动物物种时需要考虑实验动物与人体心脏解剖结构的差异，包括肺动脉瓣膜和肺动脉的尺寸、植入物对心脏关键结构部位的影响等。还需考虑实验用动物对评价指标的敏感性。猪和羊通常被认为是适宜的动物模型，因为它们血液学、心血管、解剖结构与人体相似。

7.3.3.4 植入测试瓣膜和对照瓣膜的动物数量以及研究终点应基于风险评估并说明其合理性。

7.3.3.5 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。评价时间点应包括术后即刻、中期、长期观察和解剖后尸检评价，以对经导管肺动脉瓣膜植入的安全有效性进行全面评价，观察时间期限和频率的选择宜根据试验评价指标说明其合理性。通常除术后即刻、解剖终点的评价外，建议术后即刻和终点间至少一个时间点（如 30 天和/或 90 天）的评价。新器械（如新的结构设计或新的血液接触材料）需要设计更长的观察期限（不少于 140 天）。小于 140 天的最短观察时间可适用于评价现有经导管肺动脉瓣膜系统的微小变更，如愈合研究。任何少于 140 天的临床前研究都需要说明未进行更长的生存期率观察的原因。

7.3.3.6 对于存活率研究，应进行尸检（例如：大体检查、放射学检查及组织学检查），重点关注器械完整性和输送系统/器械相关病理学。报告应包括所有进入研究试验的动物的信息。

7.3.3.7 研究应至少包括以下方面：

- 对最终器械和系统设计的体内评估；
- 任何可观测到的病理学结果，包括但不限于：移位或脱落，瓣周漏，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肺动脉瓣膜相关和/或主要器官的组织破坏和/或炎症反应；

- 所有可观测到的经导管肺动脉瓣膜结构性改变（大体、显微或放射影像检查）以及输送系统的大体检查（例如：损伤、支撑结构断裂、材料降解、形态或尺寸变化）；
- 在术前、在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；
- 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、释放、可回收性、回撤性、重新定位性和/或再释放（如适用）；
- 评价同一动物在某个心输出量范围内（例如：2.5 L/min~6.0 L/min）的血流动力学性能；
- 不良事件（例如：心肌梗死、严重心律失常、感染、脱落、严重瓣周漏）；
- 任何其他系统或手术相关的并发症或事件。

7.3.4 测试报告

执行临床前体内试验的实验室应根据原始研究方案出具试验报告。报告应包括：

- 在手术中使用的每个系统组件（输送系统、经导管肺动脉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）；
- 详细描述使用的动物模型、使用该模型的理由。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；
- 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；
- 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（如适用）；
- 任何与方案的偏离或修正及其意义；
- 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经导管肺动脉瓣膜植入和动物护理经验的信息；
- 数据的解释说明，包括对实验动物和对照动物之间结果进行比较，并能对经导管肺动脉瓣膜系统临床安全性和使用性能提出建议；
- 对于存活动物研究，病理报告应包括每个植入的人工心脏瓣膜的大体和放射学检查以及组织病理学发现，包括器械和周围组织的大体解剖照片；
- 对于存活动物研究，每只动物的详细完整尸检报告，包括全身评估，血栓栓塞或任何其他预期的由人工心脏瓣膜引起的不良反应等；
- 调查过程中所有动物产生的所有数据。对于附录 E 所述评估发生的严重不良事件，与方案的偏差及其影响，应予以说明。

附录 A
(资料性)
经导管肺动脉瓣膜和输送系统描述

A.1 总则

本附录包含可用于描述器械文档（例如：标记文件、IFU）中的经导管肺动脉瓣膜系统组件的术语列表。

A.2 经导管肺动脉瓣膜描述

经导管肺动脉瓣膜的描述至少宜包含以下内容，在适宜的情况下，描述宜附有图片或插图：

- 瓣膜组件（例如：瓣叶、支撑结构、瓣叶连接处、瓣环连接处）；
- 瓣膜/瓣叶材料（例如：心包膜、静脉瓣）；
- 支撑性材料（例如：不锈钢、镍钛合金）；
- 组件连接材料/方式（例如：缝线材料）；
- 释放方式（例如：自膨、球扩、机械扩张）；
- 植入位置（例如：肺动脉、导管）；
- 释放瓣膜直径或直径范围；
- 器械与预期植入位置的连接或相互作用；
- 可回收性；
- 在特定位置植入的能力。

A.3 输送系统描述

输送系统的描述至少宜包含以下内容，在适宜的情况下，描述应附有图片或插图：

- 输送方式（例如：经股、经心尖、经中隔）；
- 输送工具/导管；
- 导丝；
- 导管鞘；
- 球囊；
- 压握/释放工具；
- 接入端口；
- 辅件。

A.4 化学处理，表面改性或涂层

产品描述宜包括化学处理、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。

A.5 组件描述

宜列出经导管肺动脉瓣膜系统的每一个组件，并记录其结构材料，包括着色剂。组件列表宜包括包装储存介质（例如：用于组织材料的存贮介质）。宜编制包含所有组件的装配图，包括连接材料（例如：缝合线）。

A.6 植入过程

宜提供详细的植入过程描述，包括瓣膜尺寸选择等。

附录 B

(资料性)

经导管肺动脉瓣膜风险分析示例

B.1 危险（源）、可预见的事件序列、危险情况和相关的危害

制造商有责任为经导管肺动脉瓣膜系统建立全面的危险（源）和相关危害列表。制造商应同时考虑其器械的指定用途和预期用途（如植入到已存在的器械内）。根据YY/T 0316，表B.1列出了经导管肺动脉瓣膜系统的潜在危险（源），可预见的事件序列，危险情况以及伤害之间的关系。所示示例并未包含所有情况。

表B.1 经导管肺动脉瓣膜的危险（源）、可预见的事件序列、危险情况及相关伤害

危险（源）	可预见的事件序列	危险情况	伤害
瓣膜支架径向力	瓣膜径向力不足导致移位至非预期植入位置	瓣膜最终植入位置与传导系统接触	心律失常
	植入瓣膜尺寸过大	径向力过大导致瓣膜与传导系统接触	
	瓣膜支架与植入瓣环匹配性不足	瓣周漏过大	心力衰竭；溶血
植入错误	瓣膜植入位置不正确	瓣膜最终植入位置与传导系统接触	心律失常
		瓣膜最终植入位置会产生新窦，导致血栓形成，可能无法有效冲洗掉	血栓栓塞
		瓣膜周围的密封不足会导致瓣周漏和跨瓣压差过大	心力衰竭；溶血
	选择比需要的瓣膜尺寸大的瓣膜/扩展不完全	多余的瓣叶材料导致瓣叶活动性受损，瓣膜耐久性下降，导致瓣膜结构恶化	心力衰竭；血栓栓塞
	选择比需要的瓣膜尺寸小的瓣膜/扩展不完全	瓣膜对解剖结构施加的径向力不足，导致瓣周漏和跨瓣压差过大	心力衰竭；溶血
	过度扩展	瓣叶过度拉伸导致闭合不全和瓣膜返流过度	心力衰竭
		瓣环承受过大的径向力	瓣环破裂；瓣环组织损伤
输送系统尺寸	相比患者血管解剖，输送系统轮廓尺寸过大	输送系统过度扩张血管	血管分离；血管穿孔；血管腔内损伤；出血并发症
输送系统僵硬	输送系统过于坚硬，无法穿过弯曲的解剖结构	输送系统在过弯区域导致血管穿孔	血管分离；血管腔内损伤；出血并发症

表B.1 经导管肺动脉瓣膜的危險（源）、可预见的事件序列、危险情况及相关伤害（续）

危险（源）	可预见的事件序列	危险情况	伤害
支架边缘突出	瓣膜支架外漏边缘接触血管壁	推送过程中支架边缘会损伤血管	血管穿孔； 血管腔内损伤； 出血并发症
	植入后支架断裂，边缘锋利	锋利的支架边缘与瓣环接触	瓣环破裂； 瓣环组织损伤； 出血并发症

附 录 C
(资料性)
流体力学性能验证指导原则——脉动流测试

C.1 总则

脉动流测试旨在描述经导管肺动脉瓣膜替代物在生理和病理流体力学条件下的性能。参见表2体外测试推荐的用于右心瓣膜压力。有关脉动流试验的定义，参见ISO 5840-1:2021。

C.2 脉动流测试

C.2.1 精度要求

脉动流测试设备需要有频率、压力测量以及流量控制功能，设备中各系统的测试精度要求见表C.1。

表C.1 脉动流测试设备精度要求

项目	脉动流测量
压力测量系统	精度：±0.26 kPa (±2 mmHg)，频率上限：至少30 Hz (-3 dB截止频率)
流量测量系统	精度：±2 mL，频率上限：至少30 Hz (-3 dB截止频率)

C.2.2 测试设备要求

C.2.2.1 脉动流测试设备的压力传感器应放在合适的位置，以确保能产生近似生理条件下的脉动压力和流量波形，该生理条件应符合表1中应用所需的生理范围，关于儿科人群推荐测试条件的指导原则参见ISO 5840-1:2021 附录E。

C.2.2.2 合适的肺动脉生理波形参见图2。

C.2.2.3 建议测试前完成脉动流试验台的系统性能表征，建议使用已上市机械瓣作为参照瓣膜来确定，参见ISO 5840-3:2021 附录C.2.3.2 描述。

C.2.2.4 脉动流测试设备应可测量随时间变化的压力和体积流速。

C.2.2.5 宜模拟预植入部位对应的尺寸。

C.2.2.6 管道形状和机械性能宜代表预期的植入部位。经导管肺动脉瓣膜应模拟释放在预先装有器械的夹具中。

C.2.2.7 腔室宜能让观察者对测试用的经导管肺动脉瓣膜在循环周期所有阶段的流出方向进行观察和拍照。

C.2.3 测试夹具

C.2.3.1 经导管肺动脉瓣膜应固定于模拟人体组织的装载夹具中（例如：硅胶材质）。

C.2.3.2 根据不同的适应症，测试夹具应与相应适应症的经导管肺动脉瓣膜具有配合关系，例如夹具形状（圆形和非圆形）、硬度等需要根据不同产品的实际情况确定，必要时应阐述依据。表C.2 为可参考的测试夹具相关参数。

表C.2 夹具参数

属性	夹具参数
瓣膜规格	所有适用的瓣膜规格

表C.2 夹具参数（续）

属性	夹具参数
圆环直径	根据产品规格书对每种规格瓣膜推荐的最小和最大释放直径
环形椭圆比Re (长轴直径/短轴直径)	1.0（圆形）、1.2（椭圆），椭圆形应和圆形周长相同
结构特征	邵氏硬度不小于10 A，旨在模拟植入部位的结构特征
TPVI植入注意事项	装置在夹具内的圆周方向，会产生最大的泄漏量

C.2.3.3 夹具装载直径应考虑到与产品预期的使用情况相同，例如夹具装载直径应符合产品说明书中每种规格瓣膜推荐的释放尺寸。

C.2.4 测试环境

C.2.4.1 温度：测试温度应维持在 $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$ ，否则应说明合理性。

C.2.4.2 测试溶液：应与血液具有相似的等渗盐溶液，血液或相当于血液的液体，物理性质（例如：在试验温度下的化学成分、密度、粘度）应稳定。例如磷酸盐缓冲溶液（PBS）、生理盐水或相同作用的溶液，若在其他环境下，例如蒸馏水或者其他溶液进行测试，应说明合理性。

C.2.4.3 测试方式应用到模拟体内条件时，应考虑表1中给出的针对成人右心肺瓣的使用环境，关于儿科人群的建议测试条件指导原则参见ISO 5840-1:2021 附录E。

C.2.5 样品状态、规格和数量

C.2.5.1 样品状态

经导管肺动脉瓣膜应尽可能代表供应临床使用的成品，应经过所有生产工序、达到植入质量标准的产品。经导管肺动脉瓣膜应按照产品说明书中的装载和释放步骤释放到测试夹具中，同时考虑模拟最恶劣的临床使用过程，如人工肺动脉瓣膜具有可回收和再定位功能，应按照说明书规定，模拟最大次数的回收。

C.2.5.2 样品规格

所有的瓣膜规格都应测试，除非有合理的理由。

C.2.5.3 样品数量

每种规格的测试样品数量应满足充分评估性能的要求，建议依据植入工况种类来合理地预估样本量。如果一个瓣膜对应有多个植入工况（例如：椭圆、模拟钙化），每种植入工况至少测试3个样品。

C.2.6 测试方法

C.2.6.1 在体外脉动条件下测试经导管肺动脉瓣膜的流体动力学性能，将经导管肺动脉瓣膜释放到能代表目标患者人群植入部位的关键特性的测试夹具中，通过设置流量、平均肺动脉压、心率等参数。并定期记录相关测试量和结果（例如：跨瓣压差、有效瓣口面积和总返流百分比等）。

C.2.6.2 此试验方法是用生理和病理条件下的脉动压力和流量波形来评估经导管肺动脉瓣膜的有效瓣口面积和总返流百分比等指标。

C.2.6.3 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 等）的模拟心输出量、单个模拟的正常心率下（例如：每分钟70循环，收缩期为35%）、或符合表2中的预期器械应

用的正常成人生理条件下测量压差。

C. 2. 6. 4 宜在表 C. 3 中所列的测试条件下，或符合表 2 中的预期器械应用的情况下测量返流量和开口面积。

表C. 3 测试条件

心率 次/min	收缩期 %	心输出量 L/min	压力条件
45	30	5	低血压、正常血压、重度高血压
70	35	5	低血压、正常血压、重度高血压
120	50	5	低血压、正常血压、重度高血压

C. 2. 7 测试步骤

C. 2. 7. 1 设备校准

设备校准包含对设备参数及整体进行校准，应按以下要求进行：

- 设备参数校准：将脉动流设备的压力传感器和流量传感器读数归零，对压力传感器和温度传感器定期校准；
- 机械瓣校验：建议使用机械参照瓣对设备进行校验测试，其结果应至少满足 ISO 5840-2:2021，正常成人生理条件下肺动脉瓣的有效瓣口面积和总返流百分比要求，参照瓣校准结果应具有再现性，校准测量范围误差建议控制在 $\pm 20\%$ 以内。

C. 2. 7. 2 样品装载

样品固定于装载夹具中（例如：硅胶材质），样品在夹具中的装载位置建议根据产品的设计，与临床使用过程中的位置保持一致，瓣叶打开方向与流体流向一致，考虑到体外测试条件与临床体内应用存在差异，必要时可根据临床使用特点采用适当的测试条件及装载方式进行评估，但需提供合理理由说明。整个测试系统应充满测试用溶液，排除气泡，直至无明显气泡。

C. 2. 7. 3 测试参数设置

选择需设定的参数，例如：模拟心输出量、心率/分钟、收缩期（见表C. 3）、平均肺动脉压。

C. 2. 7. 4 结果输出

记录连续的或随机选取循环周期中至少10次测量数据，并计算测量数据的平均值。

C. 2. 7. 5 测试观察

测试过程中图像记录人工肺动脉瓣膜的开合与关闭状态，定性评价瓣膜是否从夹具上移位。试验结束后，取出瓣膜观察表面是否有损伤。

C. 2. 8 结果

C. 2. 8. 1 记录在 2 L/min~7 L/min 之间（例如：2 L/min、3.5 L/min、5 L/min、7 L/min 等）的模拟心输出量、单个模拟的正常心率下（例如：每分钟 70 循环，收缩期为 35%）、或符合表 2 中的预期器械应用的正常成人生理条件下测量压差。

C. 2. 8. 2 宜在表 C. 3 中所列的测试条件下，或符合表 2 中的预期器械应用的情况下测量返流量和开口

面积。

C.2.8.3 记录脉动流测试结果,宜从连续的或随机选择的循环周期记录以下每个变量至少十个测量值:

- 通过测试瓣膜的平均压差;
- 通过测试瓣膜的平均流速和均方根 (RMS) 流速;
- 前向流量;
- 循环率;
- 整个循环周期的平均肺动脉压;
- 收缩期, 为循环周期的百分数;
- 返流量、关闭量和泄漏量, 以毫升和前向流量的百分比表示; 通过关闭瓣膜的相应平均压差;
- 测试样品的有效瓣口面积。
- 记录瓣膜开合状态的图片或影像文件。

C.2.9 报告

C.2.9.1 概要

因。任何测试结果的偏离的影响都要记录。原有真实的和异常情况应说明, 包含任何可能会对临床使用造成副作用的发现。

C.2.9.2 报告内容

C.2.9.2.1 测试参数

测试参数包括:

- 夹具描述;
- 测试液体温度;
- 心输出量;
- 心率;
- 平均肺动脉压。

C.2.9.2.2 性能要求

C.2.9.2.2.1 根据经导肺动脉瓣膜规格和预期植入部位尺寸, 根据表 1 中的预期器械应用的情况下测量返流量和开口面积。肺动脉瓣体外流体动力学性能要求需制造商自行进行定义。

C.2.9.2.2.2 对于挑战条件下开展的脉动流测试, 如非圆形夹具, 应考虑脉动流条件下临床出现的植入情况。对于此种情况下的脉动流结果仅作为研究用途。

C.2.9.2.3 样品信息

测试样品信息包括:

- 样品名称, 主要尺寸描述;
- 测试样品的型号规格和数量选择依据;
- 测试样品的灭菌状态;
- 可追溯的信息。

C.2.9.2.4 测试器材信息

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/058035016044006042>