



# 中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1553—××××  
代替YY/T 1553—2017

## 心血管植入器械 经导管植入式心脏封堵 器及输送系统

Cardiovascular implants- Transcatheter cardiac occluders and delivery system

(ISO 22679-2021, MOD)

(征求意见稿)

在提交反馈意见时，请将你所知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

××××-××-××发布

××××-××-××实施

## 目 次

前 言.....	I
1 范围.....	1
2 规范性引用文件.....	1
3 术语和定义.....	2
4 缩略语.....	6
5 基本要求.....	7
6 基本要求.....	7
7 设计验证与确认.....	9
附录 A（资料性附录）本标准中附录与 ISO 22679:2021 附录的编号对照情况.....	15
附录 B（资料性附录）本文件规定的依据.....	16
附录 C（资料性附录）经导管心脏封堵器危害分析示例.....	18
附录 D（规范性附录）临床研究期间的不良事件分类.....	20
附录 E（资料性附录）体外试验压力指南.....	24
附录 F（资料性附录）儿科器械的体外试验指南.....	25
附录 G（资料性附录）交付系统设计评估指南.....	27
附录 H（规范性附录）包装.....	29
附录 I（规范性附录）产品标签和使用说明书.....	30
附录 J（规范性附录）灭菌.....	31
附录 K（资料性附录）疲劳和耐久性评估.....	32
附录 L（资料性附录）成像方案.....	37
附录 M（资料性附录）特定测试设计示例.....	38
附录 N（资料性附录）腐蚀评估.....	39
附录 O（规范性附录）临床前体内评价.....	41
附录 P（资料性附录）医生和辅助人员培训.....	43
参考文献.....	45

## 前 言

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

本文件代替YY/T 1553-2017《心血管植入物 心脏封堵器》。与YY/T 1553-2017相比，除结构调整和编辑性改动外，主要技术变化如下：

——更改了标准适用范围（见第1章，2017版的第1章）；

——增加了术语和定义：入路系统、不良事件、左心耳封堵器、瓣周漏封堵器、输送路径、输送导管、输送鞘管、设计确认、设计验证、器械脱落、器械失效、器械移位、失效模式、断裂、成像方式、植入部位、保护性包装、再捕获、重新定位、回收、风险、风险分析、风险评估、样本量、安全、严重程度、结构元件、回撤（见第3章）。

——增加了缩略语（见第4章）；

——将设计属性更改为器械描述，并更改了其结构与内容（见第6章，2016版的第6章）；

——增加了设计验证与确认（见第7章）。

本文件修改采用ISO 22679:2021《心血管植入器械 经导管植入式心脏封堵器》。

本文件与ISO 22679:2021的技术性差异及其原因如下：

——删了简介，以符合我国的标准编写要求；

——调整了范围中的段落顺序，以符合我国的标准编写要求；

——增加了规范性引用的YY 0970；

——用规范性引用的YY/T 0285.1替换了ISO 10555-1，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——用规范性引用的GB/T 16886.1替换了ISO 10993-1，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——用规范性引用的GB/T 16886.2替换了ISO 10993-2，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——用规范性引用的YY 0450.1替换了ISO 11070，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——用规范性引用的GB 18279.1替换了ISO 11135-1，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——用规范性引用的GB 18280.1替换了ISO 11137-1，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——用规范性引用的GB 18280.2替换了ISO 11137-2，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——用规范性引用的GB/T 18280.3替换了ISO 11137-3，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——用规范性引用的GB/T 19633.1替换了ISO 11607-1，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——用规范性引用的GB/T 19633.2替换了ISO 11607-2，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——用规范性引用的GB/T 42061替换了ISO 13485，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——用规范性引用的YY/T 0640替换了ISO 14630，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——用规范性引用的GB/T 19974替换了ISO 14937，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——用规范性引用的GB/T 42062替换了ISO 14971，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——用规范性引用的YY/T 0466.1替换了ISO 15223-1，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——用规范性引用的YY/T 0466.2替换了ISO 15223-2，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——用规范性引用的YY/T 0802替换了ISO 17664-1，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——用规范性引用的GB 18278.1替换了ISO 17665-1，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——用规范性引用的YY/T 1474替换了IEC 62366-1，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——用规范性引用的YY/T 0987.1替换了ASTM F2052，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——用规范性引用的YY/T 0987.2替换了ASTM F2119，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——用规范性引用的YY/T 0987.3替换了ASTM F2182，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——用规范性引用的YY/T 0987.4替换了ASTM F2213，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——用规范性引用的YY/T 0987.5替换了ASTM F2503，以适应我国的技术条件，提高可操作性；

——删除了7.4临床研究部分；

- 删除了 ISO 22679:2021 中对应附录 K 经导管心脏封堵器的临床研究终点：对终点及其时间的建议；
- 将附录的顺序进行了调整，以适应正文中引用的顺序（见附录 A）；
- 增加了附录 A “本标准中附录与 ISO 22679:2021 附录的编号对照情况”，以便于标准的适用。
- 在附录 K. 3. 1 和 K. 3. 2 中增加“（建议不少于 6 件样品）”；

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会心血管植入物分技术委员会（SAC/TC110/SC2）归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：

本文件所代替文件的历次版本发布情况为：

——2017 年首次发布为 YY/T 1553-2017；

——本次为第一次修订。

# 心血管植入器械 经导管植入式心脏封堵器及输送系统

## 1 范围

本文件适用于所有拟用于人体经导管植入的心脏内封堵器（例如，房间隔缺损封堵器、室间隔缺损封堵器、卵圆孔未闭封堵器、左心耳封堵器和瓣周漏封堵器）。本文件不包括非心脏封堵器，但本文件的内容可适用于动脉导管未闭封堵器。

由于与经导管心脏封堵器相比，外科封堵器在器械几何形状、材料、植入方法和测试方法方面存在显著差异，因此本文件不包括外科封堵器。

本文件规定了重要的体外试验，包括经导管心脏封堵器及其输送系统和附件的功能和耐久性特征。本文件未规定功能和耐久性测试的详细测试方法，但为心脏封堵器系统的性能测试提供了要求和建议。

以下器械和组件不在本文件的范围内：外科手术器械、心脏分流器械、心房流量调节器、有源组件（如传感器）、可降解或动物组织组件。

本文件适用于新开发和改良的心脏封堵器及其附件、包装和标签。

本文件定义了心脏封堵器的操作条件和性能要求。

注：在编写本文件时，不可能考虑所有未来和新兴技术。基于这些新技术的心脏封堵器系统可参考本文件的基本要求进行评估。为了验证和确认这些心脏封堵器系统，也有必要进行本文件之外的测试。

## 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 16886.1 医疗器械生物学评价 第1部分：风险管理过程中的评价与试验（GB/T 16886.1-2022，ISO 10993-1:2018，IDT）

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

GB 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 18278.1-2015，ISO 17665-1:2006，IDT）

GB 18279 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求（GB 18279-2023，ISO 11135:2014，MOD）

GB 18280.1 医疗保健产品灭菌 辐射 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 18280.1-2015，ISO 11137-1:2006，IDT）

GB 18280.2 医疗保健产品灭菌 辐射 第2部分：建立灭菌剂量（GB 18280.2-2015，ISO 11137-2:2006，IDT）

GB/T 18280.3 医疗保健产品灭菌 辐射 第3部分：剂量测量指南（GB 18280.3-2015，ISO 11137-3:2006，IDT）

GB/T 19633.1 最终灭菌医疗器械包装 第1部分：材料、无菌屏障系统和包装系统的要求（GB/T 19633.1-2015，ISO 11607-1:2006，IDT）

GB/T 19633.2 最终灭菌医疗器械包装 第2部分：成形、密封和装配过程的确认的要求（GB/T 19633.2-2015，ISO 11607-2:2006，IDT）

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 19974-2018，ISO 14937:2009，IDT）

GB/T 42061 医疗器械质量管理体系用于法规的要求（GB/T 42061-2022，ISO 13485:2016，IDT）

GB/T 42062 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用（GB/T 42062-2022，ISO 14971:2019，IDT）

YY 0285.1 血管内导管一次性使用无菌导管 第1部分：通用要求（YY 0285.1—2017，ISO 10555-1:2013，MOD）

YY 0450.1 一次性使用无菌血管内导管辅件 第1部分：导引器械（YY 0450.1-2020，ISO 11070:2014，MOD）

YY/T 0466.1 医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第1部分：通用要求（YY/T 0466.1-2023，ISO 15223-1:2021，MOD）

YY/T 0466.2 医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第2部分：符号的制订、选择和确认（YY/T 0466.2-2015，ISO 15223-2:2010，IDT）

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

YY/T 0771.1 动物源医疗器械 第1部分：风险管理的应用（YY/T 0771.1-2020，ISO 22442-1:2015，MOD）

YY/T 0802 医疗器械的处理 医疗器械制造商提供的信息（YY/T 0802-2020，ISO 17664:2017，MOD）

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 0970-2023，ISO 14160:2020，MOD）

YY/T 0987.1 外科植入物 磁共振兼容性 第1部分 安全标记

YY/T 0987.2 外科植入物 磁共振兼容性 第2部分：磁致位移力试验方法

YY/T 0987.3 外科植入物 磁共振兼容性 第3部分：图像伪影评价方法

YY/T 0987.4 外科植入物 磁共振兼容性 第4部分：射频致热试验方法

YY/T 0987.5 外科植入物 磁共振兼容性 第5部分：磁致扭矩试验方法

YY/T 1474 医疗器械 可用性工程对医疗器械的应用（YY/T 1474-2016，IEC 62366:2007，IDT）

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

ISO/TS 17665-2 医疗保健产品灭菌 湿热 第2部分：ISO 17665-1应用指南（Sterilization of health care products — Moist heat — Part 2: Guidance on the application of ISO 17665-1）

ISO/TS 17665-3 医疗保健产品灭菌 湿热 第3部分：医疗器械湿热灭菌新产品族和过程类别（Sterilization of health care products — Moist heat — Part 3: Guidance on the designation of a medical device to a product family and processing category for steam sterilization）

ISO 20417 医疗器械——制造商提供的信息（Medical devices — Information to be supplied by the manufacturer）

### 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

#### 3.1

##### 入路系统 access system

由各种组件（例如鞘管、止血控制阀、用于给予生理液和药物的侧端口）组成的系统，为心脏封堵器（3.3）输送系统（3.8）提供血管通路。

#### 3.2

##### 不良事件 adverse event, AE

受试者、使用者或其他人的不良医学事件、非预期疾病或损伤、不良临床症状（包括异常实验室检查结果）的不利医学事故，无论是否与试验用医疗器械相关。

注1：该定义包括与试验用医疗器械或对照器械相关的事件。

注2：该定义包括与相关手术过程相关的事件。

注3：对于用户或其他人员，此定义仅限于与试验用医疗器械相关的事件。

#### 3.3

##### 心脏封堵器 cardiac occluder

用于封堵特定心脏解剖结构（例如房间隔缺损、室间隔缺损、卵圆孔未闭、左心耳）或封闭血流异常部位（例如心脏瓣膜置换瓣周漏）的无源（3.20）植入物。

##### 3.3.1

**房间隔缺损封堵器 atrial septal occluder**

用于治疗房间隔缺损的心脏封堵器 (3.3)。

### 3.3.2

**左心耳封堵器 left atrial appendage occluder**

用于封堵左心耳开口的的心脏封堵器 (3.3)。

### 3.3.3

**瓣周漏封堵器 paravalvular leak occluder**

用于封堵瓣周漏的心脏封堵器 (3.3)。

### 3.3.4

**动脉导管未闭封堵器 patent ductus arteriosus occluder**

用于封堵动脉导管未闭的封堵器。

### 3.3.5

**卵圆孔未闭封堵器 patent foramen ovale occluder**

用于封堵卵圆孔未闭的心脏封堵器 (3.3)。

### 3.3.6

**室间隔缺损封堵器 ventricular septal occluder**

用于治疗室间隔缺损的心脏封堵器 (3.3)。

## 3.4

**心脏封堵器系统 cardiac occluder system**

提供的组件, 如心脏封堵器 (3.3)、入路系统 (3.1)、输送系统 (3.8)、辅件、包装和标签。

## 3.5

**输送路径 delivery approach**

用于将心脏封堵器 (3.3) 输送至预期植入部位 (3.17) 的解剖通路 (例如经股动脉、经中隔)。

## 3.6

**输送导管 delivery catheter**

输送系统 (3.8) 的组件, 用于将心脏封堵器 (3.3) 输送并释放至预期植入部位。

## 3.7

**输送鞘管 delivery sheath**

穿过皮肤和皮下组织并进入血管内空间的空心管, 以方便导丝和导管进入。

## 3.8

**输送系统 delivery system**

系统[例如输送导管(3.6)], 用于输送、释放、连接或对预期植入部位的心脏封堵器 (3.3) 进行调整 [例如再捕获(3.22)或回收]。

## 3.9

**设计确认 design validation**

通过客观证据确定器械技术规范符合用户需求和预期用途 (3.18)。

## 3.10

**设计验证 design verification**

通过客观证据确定设计输出满足设计输入要求。

## 3.11

**器械脱落 device embolization**

心脏封堵器（3.3）植入后或围手术期，在血流的作用下会从植入部位或导管处移位至非预期位置和非治疗区域。

## 3.12

**器械失效 device failure**

心脏封堵器（3.3）无法发挥其预期功能而导致危害。

## 3.13

**器械移位 device migration**

预期植入部位（3.17）附近心脏封堵器（3.3）从其原始位置发生可检测的移动或位移，无栓塞。

## 3.14

**失效模式 failure mode**

器械失效（3.12）机制 [例如，灾难性支撑结构断裂（3.15）]。

## 3.15

**断裂 fracture**

在外加载荷（如力、扭矩或变形）作用下之前完好无损的心脏封堵器系统（3.4）的结构元件（3.32）的非预期破坏。

## 3.16

**成像方式 imaging modality**

用于促进目标植入部位（3.17）内植入物的诊断、输送和/或回收（3.24）/再捕获（3.22）以及评估植入后心脏封堵器（3.3）性能的成像方法。

## 3.17

**植入部位 implant site**

心脏封堵器（3.3）预期释放的解剖部位。

## 3.18

**预期用途 intended use**

根据制造商提供的技术规范、说明书和信息使用心脏封堵器（3.3）。

## 3.19

**阻流膜 membrane**

覆盖或组合在部分或整个心脏封堵器上的柔性合成材料。

## 3.20

**无源 non-active**

除了由人体或重力产生的能量外，不依靠电能或其他能源运行的植入物。

## 3.21

**保护性包装 protective packaging**

为防止无菌屏障系统及其装物从其装配直到最终使用的时间段内受到损坏的材料结构。

[来源：GB/T 19633.1-2015, 3.13]

## 3.22

**再捕获 recapture**

心脏封堵器（3.3）在部分或完全展开后但在释放前重新返回输送系统（3.8）的过程。

## 3.23

**重新定位 repositioning**

通过经导管技术改变部分或完全展开的心脏封堵器（3.3）的植入位置和/或方向，可能需要完全或部分回收器械。

## 3.24

**回收 retrieval**

通过经导管或手术技术取出部分或完全展开的心脏封堵器（3.3）。

## 3.25

**风险 risk**

伤害发生概率和该伤害严重度（3.30）的组合。

[来源：GB/T 42062-2022，3.19]。

## 3.26

**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相关风险（3.25）

[来源：GB/T 42062-2022，3.19，有修改，添加了“相关”。]

## 3.27

**风险评估 risk assessment**

包括风险分析（3.26）和风险（3.25）评价的全过程。

[来源：GB/T 42062-2022，3.20]

## 3.28

**样本量 sample size**

待测器械独立个体的数量。

## 3.29

**安全 safety**

免除了不可接受的风险（3.25）的状态。

[来源：GB/T 42062-2022，3.26]

## 3.30

**严重度 severity**

危险（3.25）可能后果的度量

[来源：GB/T 42062-2022，3.27]

## 3.31

**无菌屏障系统 sterile barrier system**

防止微生物进入并使产品在使用地点无菌取用的最小包装。

[来源：GB/T 19633.1-2015，3.22]

## 3.32

**结构元件 structural element**

心脏封堵器（3.3）的支架或框架组件。

### 3.33

回撤 withdrawal

移除带或不带心脏封堵器（3.3）的封堵器输送系统（3.8）。

## 4 缩略语

在本文件中，以下缩略语适用。

ADE	器械不良反应
AE	不良事件
AFib	房颤
ASD	房间隔缺损
CEC	临床事件委员会
CIP	临床研究计划
CMR	心脏核磁共振成像
CRF	病例报告表
CT	计算机断层扫描
DIC	弥散性血管内凝血
DSMB	数据安全监督委员会
EC	伦理委员会
GCP	良好临床实践
HIT	肝素诱导的血小板减少症
ICE	心腔内超声心动图
IFU	使用说明书
IRB	机构审查委员会
LAA	左心耳
MRI	核磁共振成像
NYHA	纽约心脏病协会
PCI	经皮冠状动脉介入治疗
PMCF	上市后临床随访
PDA	动脉导管未闭
PET	正电子发射断层成像
PFO	卵圆孔未闭
PVL	瓣周漏
SADE	器械严重不良反应
SAE	严重不良事件
TEE	经食道超声心动图

TTE 经胸超声心动图

VSD 室间隔缺损

## 5 基本要求

### 5.1 总则

本文件中描述的活动应在正式质量体系内进行。

注 GB/T 42061 包含对医疗制造商适用质量体系的要求。其他要求可由国家或地区规定。

### 5.2 风险管理

制造商应根据GB/T 42062定义、实施和记录风险管理活动。基于风险的方法要求制造商持续分析和评价器械的已知和理论风险，开发降低器械风险的最适当方法，并实施适当的测试、分析方法或原理，以证明剩余风险可接受（见附录B）。

附录C提供了一个危害分析示例，作为某些心脏封堵器器械特定风险分析的起点。

附录D提供了可用于风险管理的不良事件定义和示例。

作为风险管理过程的一部分，制造商应建立、记录、实施和维护一个可用性工程过程，该过程与YY/T 1474中详述的器械设计过程有关联但有区别。

## 6 器械描述

### 6.1 总则

应符合YY/T 0640的要求。

### 6.2 预期用途

制造商应确定待治疗的病理状况、预期患者人群和预期目标。制造商还应考虑医疗器械的预期用户及其使用环境。

### 6.3 设计输入

#### 6.3.1 操作原理和规范

制造商应定义器械的操作规范，包括操作原理、器械预期入路途径或过程、耐久性、货架有效期、运输/贮存限制，以及器械预期使用的生理环境。制造商应定义相关解剖特征和/或器械尺寸参数，这些参数是选择器械型号或尺寸所必需的，或者两者兼而有之。此外，如果设计用于围手术期调整，则需定义如何确定器械配置（见附录E和附录F）。

#### 6.3.2 功能、性能和安全要求

##### 6.3.2.1 总则

制造商应针对预期用途和器械声明建立（即定义、记录和实施）心脏封堵器系统的功能、性能和安全性要求。

##### 6.3.2.2 植入式器械

心脏封堵器的预期性能至少应考虑以下：

- a) 阻断不需要的血流的能力；
- b) 抗移位和脱落的能力；
- c) 减少溶血的能力；
- d) 使不希望的血栓形成最小化的能力；
- e) 生物相容性；
- f) 耐腐蚀能力；
- g) 最大限度减少微粒脱落的能力；
- h) 与相邻解剖结构或其他已植入器械的兼容性，如适用；

- i) 与诊断成像技术（如MRI）的兼容性；
- j) 诊断成像技术下的可见性（例如MRI、超声心动图、荧光透视、CT）；
- k) 目标人群的可输送性能力和植入能力；
- l) 在器械预期寿命期间保持结构和功能完整性的能力；
- m) 在植入前标记货架有效期内保持结构完整性、功能性和无菌的能力；
- n) 能够一致、准确和安全在植入前进行准备的能力；
- o) 能够一致且安全地植入预期植入部位并实现上述性能的能力；
- p) 能够安全回收、调整或重新定位的能力，如适用。

注：见YY/T 0640。

### 6.3.2.3 入路和输送系统

应确定入路和输送系统的功能、性能和安全要求（见附录G）。所有供应的一次性无菌血管内导管应符合YY 0285.1的要求。如果制造商提供无菌一次性血管内导引器、扩张器或导丝，则应遵循YY 0450.1（如适用）。对于需要或允许用户选择非供应入路系统的心脏封堵器系统，应建立非供应入路系统的属性，使其与心脏封堵器输送系统兼容。这些属性包括最小内径和长度。

设计属性应至少考虑以下因素，以满足交付和访问系统的预期性能：

- a) 入路系统、输送系统和心脏封堵器的兼容性；
- b) 能够使心脏封堵器一致、准确和安全地装载、进入、输送、展开和释放至预期植入部位；
- c) 能够在展开心脏封堵器之前和之后一致安全地撤回输送系统；
- d) 使血栓形成最小化的能力；
- e) 最大限度减少失血量的能力；
- f) 能够回收、重新定位或取出心脏封堵器或所有器械，如适用；
- g) 生物相容性；
- h) 耐腐蚀性能；
- i) 保持涂层完整性的能力，如适用；
- j) 尽量减少微粒生成的能力；
- k) 在标示货架有效期内保持其功能性和无菌的能力；
- l) 与诊断成像技术（如MRI、超声、荧光透视、CT）的兼容性和可视性，如适用；
- m) 与完成手术所需的工具和附件的兼容性。
- n) 在手术过程中避免空气血栓的能力；
- o) 通过适用的程序更改以实现注射造影剂的能力，如适用。

### 6.3.3 植入手术：器械和可用性要求

心脏封堵器系统应使预期用户能够安全有效地执行术前、术中和术后手术任务，并达到所有预期目标，该系统应包括用户将用于完成手术的所有手术专用的工具和辅件。除了在植入手术期间确定器械物理要求外，还应使用符合YY/T 1474的可用性工程过程来确定植入手术期间可能与安全性和有效性相关的人机工程特征。

### 6.3.4 包装、贴标和灭菌

心脏封堵器系统应分别满足附录H、附录I和附录J中包含的包装、标签和灭菌要求。

制造商应在标签中提供信息和指南（例如成像模式和尺寸确定程序），以便适当准备植入部位（例如左心耳），选择适当的植入尺寸，植入心脏封堵器，以及术后护理和药物（如适用）。制造商还应在标签中提供MRI安全信息。

有关灭菌的更多信息见GB 18279、GB 18280.1、GB 18280.2、GB/T 18280.3、YY 0970、GB/T 19974、GB 18278.1、ISO/TS 17665-2以及ISO/TS 17665-3。

有关包装的更多信息见GB/T 19633.1和 GB/T 19633.2。

有关标签的更多信息，请参见YY/T 0466.1、YY/T 0466.2和YY/T 0987.1。

#### 6.4 设计输出

设计和开发输出应符合GB/T 42061的要求。

制造商应建立（即定义、记录和实施）心脏封堵器系统的规范。除心脏封堵器系统的物理组件外，制造商还应制定植入过程的说明和规范。说明应符合附录I的要求。

#### 6.5 设计转换（生产验证或确认）

设计转换要求应符合GB/T 42061的要求。

制造商应建立（即定义、记录和实施）制造工艺操作和检查步骤，包括部件和制造材料。

作为风险管理流程的一部分，制造商应制定必要的控制措施和流程，以确保流程能够持续交付优质产品。风险管理文件应确定并论证证明所选工艺设置可接受性所需的验证或确认活动。

制造商应通过生产工艺验证（安装确认（IQ）、运行确认（OQ）和性能确认（PQ））确定全面生产的充分性。

### 7 设计验证与确认

#### 7.1 一般要求

制造商应进行设计验证，以证明心脏封堵器系统的设计输出符合设计输入。制造商应制定与风险分析中确定的危害相关的设计验证策略。方案应确定测试目的、设置、设备（如规格、校准）、测试条件（与器械预期体内操作条件的适用性证明，如适用）、接受标准和待测样本量。设计验证包括测试、分析和其他活动。

制造商还应验证心脏封堵器系统的设计，以确保器械满足用户需求和预期用途；参考GB/T 42061的适用章节。设计验证和确认应在适当的级别处理风险评估中确定的所有风险。

注：有关测试方法验证的注意事项见ISO/IEC 17025。

#### 7.2 体外评估

##### 7.2.1 总则

在适当情况下，应进行体外评估，以证明风险分析中识别的风险已通过设计验证和/或确认得到降低。

##### 7.2.2 试验条件、样品选择和报告要求

###### 7.2.2.1 试验条件

各体外评估的试验条件应明确且合理（压差示例见附录E和附录F）。

###### 7.2.2.2 供试品选择

用于设计验证和/或确认的测试样品应代表拟用于临床的心脏封堵器系统产品。代表性产品包括初始生产单元、批次或其等同产品。根据所有生产程序和使用说明（如适用），测试样品应在测试前进行适当预处理，包括暴露于允许的最大灭菌周期数、工艺过程、老化效应、运输/处理。应确认试验样品与终产品的差异。

在选择测试样本时，应考虑所有可用器械构型（例如尺寸、展开形状、使用范围、输送系统和附件以及植入部位）；针对某一特定测试，不一定必须针对每种器械构型完成。

对于所有试验，应根据试验的具体意图证明样品数量合理，并提供科学依据。关于取样和样品调节的附加信息，包括根据使用说明的任何装载和展开步骤（包括重新定位和再捕获，如适用），在适当的情况下，应包含在本文定义的各试验方法中。样品应经受通常会影响试验结果的条件。例如准备封堵器

系统、将封堵器装载在输送导管内、通过模拟的迂曲血管模型、将系统加热至体温并展开封堵器。如果在使用说明书中描述了植入物回收和重新定位，则应在具有挑战性的可以代表临床使用的条件下模拟规定的最大允许回收和展开次数。

注：可参考ASTM F3172。

### 7.2.2.3 报告要求

制造商的试验报告或随附文件应包括：

- a) 试验的目的、范围和依据；
- b) 用于选择检测的心脏封堵器系统元件（例如批号、尺寸、配置）和既往历史[例如包装、灭菌、老化（加速、实时）、模拟使用（跟踪、定位、展开）]的标识、描述和依据；
- c) 对照品的标识、描述和依据（如适用）；
- d) 检测的样品数量和确定样品数量的依据；
- e) 试验方法的描述；
- f) 应提供预先规定的接受标准，如未规定接受标准，则需说明合理性；
- g) 如果适用，应提供接受标准的合理性和/或临床相关性；
- h) 验证是否符合适当的质量保证标准（例如ISO/IEC 17025[50]）；
- i) 偏差（如有），并讨论偏差对试验结果科学有效性的影响；
- j) 试验结果；
- k) 结论（即说明是否符合接受标准，以及结果）。

应说明数据分析中使用的统计程序和使用依据。试验结果和结论应作为风险管理文件的输入，以评估与所评价的危害/失效模式相关的风险。

### 7.2.3 材料性能评估

#### 7.2.3.1 总则

材料选择和其他要求应符合YY/T 0640。

当器械的功能测试解决与其材料相关的已知潜在风险时，无需再进行特定材料特性测试。但是，如果在针对7.2中其他章节进行的功能试验中未评估与特定材料特性相关的风险（例如，见附录K、L、M和N试验），则应对材料特性进行特定试验，以评估相关风险。

在计算、结构、耐久性或其他性能评估中用作输入的材料特性，应根据风险管理的需要进行测量和报告。

若在功能测试之外还需进行材料性能测试，应测量成品系统部件或与成品系统相应部件具有相同制造和加工工艺的试样的材料特性。

可参考类似器械的科学文献或既往表征数据；然而，应证明文献和表征数据对心脏封堵器的适用性。

注：在模型的结果对材料属性报告范围内的材料属性足够不敏感，或者模型的使用环境不需要高水平的预测置信度时，文献或制造商先前研究中报告的材料属性（而不是直接测量的材料属性）可用于计算模型（见参考文献[9]）。

#### 7.2.3.2 生物安全性

心脏封堵器系统所用材料和组件的生物相容性应按照GB/T 16886.1进行评估。风险管理文件中记录的测试计划应包括生物安全评估计划，并说明所获得信息的适当性和充分性。文件应包括委托进行任何生物安全试验的理由，以补充从其他来源获得的信息，以及省略GB/T 16886.1所确定但未进行的任何试验的理由。在生物安全性评估的危害识别阶段，应获得信息，以识别毒理学危害和对相关血液学特征的潜在影响。

如果已识别的危害具有显著临床影响的可能性，则应通过既定方法（例如，与患者人群相关的剂量反应、暴露水平、生化相互作用和毒代动力学以及作用方式）表征毒理学风险。

如果组件包含动物源性材料，则应按照YY/T 0771.1标准评估相关风险。

#### 7.2.4 结构性能评估

##### 7.2.4.1 总则

应对植入物承受预期负载的能力进行评估，以评估与潜在结构失效模式相关的风险。

##### 7.2.4.2 疲劳和耐久性-体外试验

制造商应评估心脏封堵器在模拟体内负载条件下的耐久性。耐久性评估用于表征整个心脏封堵器或子组件在特定周期循环负载下的完整性。结构部件的评估应作为疲劳评估的一部分进行（见附录K）。如果适用，对于特定器械设计，制造商应证明单一试验可解决部件疲劳和器械耐久性的情况。

应评估植入物的耐久性，以评估合理寿命内的持续功能，考虑预期患者人群。通常通过加速试验进行植入物耐久性评估。除非另有说明，否则耐久性试验应至少进行4亿次循环。试验应在临床相关挑战条件下进行。如果特定器械的标签包括关于预期体内器械寿命的明确声明，则应进行测试以支持标签声明。

应进行定期检查（如5000万、1亿、2亿），以评估植入物的载荷一致性。应在试验之前和完成时详细记录心脏封堵器外观。应根据观察到的损坏和损坏程度，通过试验封堵器的特性进行耐久性评估。应根据风险评估确定要考虑的失效模式和通过/未通过标准。耐久性试验指南见附录K。

应考虑展开封堵器形状的变化，因为其可能因预期心脏位置而异。此外，试验装置应模拟体内条件下心脏封堵器的负载和变形。如果封堵器预期植入多个心脏位置，在确定最坏情况时应考虑每个位置和每个失效模式。

植入物应按照IFU的适用步骤装载（如适用）和展开，并恰当的放置在试验装置中，以模拟器械在预期位置的放置。

应评估心脏封堵器结构部件的疲劳性能；应适当考虑包含支撑结构的所有部件，包括锚固特征。除非另有说明，否则应进行测试，以证明支撑结构将在至少4亿个周期内保持功能。制造商应根据风险评估结果证明疲劳试验的接受标准。

制造商应确定并论证所使用的适当体内负载和环境条件。如果在解释试验结果时考虑植入物的内皮化或组织掺入，则应提供科学依据（例如临床证据）。

附录K中提供了建议的疲劳评估指南。

##### 7.2.4.3 计算建模研究

为了预测断裂风险最高的部位并降低这些风险，在临床相关挑战条件下对植入物的结构部件进行经验证的计算分析（例如有限元分析 [FEA]）。应考虑目标植入部位的关键方面（如顺应性、几何形状）和所有封堵器组件的负载。如果使用计算分析中的任何对称条件，则应证明其合理性。对于计算模型中的每种材料，应使用经过验证的本构模型，捕获时间相关、温度相关、应力相关或非线性材料行为，或所有这些（视情况而定）。

计算分析也可用于建立适当的测试条件，并选择用于疲劳和耐久性测试的测试样品。制造商应实验建立应力-应变本构模型。

为了帮助评估和解释计算模拟的结果，制造商应建立（即，实验测量和统计计算）材料的疲劳寿命（例如，铁和钛合金的疲劳耐久性极限，有色金属和合金（如镍钛合金）的疲劳强度，或平均和循环应力/应变的恒定寿命线）。应按照疲劳评估所需的循环次数（例如4亿个循环）测量这些疲劳值。使用文献中的材料力学和疲劳表征数据可能是合理的，但由于H.2.3中提供的潜在差异，这可能是不可接受的。

注：计算模型的验证和确认要求见ASME V&V 40[9]。

##### 7.2.5 组件腐蚀评估

应评估包括心脏封堵器系统在内的所有组成金属材料的耐腐蚀性。众所周知，金属腐蚀电位可能对制造工艺（例如热处理、化学蚀刻、电抛光、涂层）和器械装载以及输送系统展开的变化敏感。因此，应使用经历成品处理条件的部件来表征耐腐蚀性。

制造商应提供所选试验方法的基本原理,并证明已通过试验或理论评估考虑了所有腐蚀机制和条件(例如,在允许接触部件之间微动的设计中可能出现微动损伤)。建议指南见附录N。腐蚀评估包括但不限于对试验结果的评价、文献回顾和对评估材料历史临床性能的考虑。

对于封堵器与其他金属装置相互作用的情况,制造商应考虑与预先存在的器械在腐蚀电位方面的所有相互作用(例如,电偶腐蚀、微动腐蚀)。

注:见YY/T 0695[15]、ASTM F1801[12]和YY/T 1772[17]。

### 7.2.6 可视性

应使用制造商在标签中推荐的成像方式(例如荧光透视、TEE、ICE、MRI、CT、超声心动图),评估在输送、展开和输送系统回撤期间/之后植入器械和输送系统的可视性。

注:见ASTM F640[11]。

### 7.2.7 目视检查

应检查器械,确保其符合制造商制定的外观要求。

### 7.2.8 尺寸验证

制造商应证明器械尺寸符合设计规范。

### 7.2.9 器械 MRI 兼容性

制造商应评估植入物与MRI使用的安全性和兼容性,并将该信息包括在其标签中。如果心脏封堵器预期植入预先存在的植入物内或其附近,测试应考虑已植入的植入物的影响。

应符合YY/T 0987系列标准。

### 7.2.10 模拟使用评估

应使用模拟预期使用条件的临床相关模型,评估允许在预期植入部位安全、一致和准确地输送和展开经导管心脏封堵器的能力。该评估将包括促进植入手术所需的经导管心脏封堵器系统的所有要素(例如输送、定位、重新定位、展开和回收)。模型应考虑关于输送途径和预期植入部位的解剖变异以及生理因素(例如测试液体、组织顺应性、温度影响)。如果心脏封堵器在预先存在的人工心脏器械内或附近展开,模型应考虑现有器械的尺寸和条件(例如内皮化、组织包封、钙化)。

### 7.2.11 可用性工程过程

根据YY/T 1474,评估医疗器械与安全性相关的可用性。

### 7.2.12 设计或程序特定测试

应考虑设计特定测试,以评估风险评估确定的可能尚未解决的其他失效模式。在某些情况下,设计特定测试可能直接影响封堵器组件的整体结构寿命,可能需要额外测试。附录M提供了心脏封堵器系统的潜在危害示例,以告知设计特定测试。附加器械设计评价要求示例见附录M。

## 7.3 7.3 临床前体内评价

### 7.3.1 总则

应符合YY/T 0640。

### 7.3.2 总体要求

在开始临床研究之前,应进行临床前研究,以实现可接受的安全临床研究。应对新器械或改良器械进行体内动物试验计划,以研究无法通过体外试验或其他可用数据(关于心脏封堵器输送、展开和成像特征以及心脏封堵器安全性和有效性)充分评估的安全性和有效性风险和方面。临床前项目设计应基于风险分析。本设计应考虑器械的安全性和有效性(如可行)。

动物模型的选择(如种属、患病或非患病、年龄、体重)、研究持续时间、器械尺寸和样本量应合理并记录。动物模型与人类器械使用的相关解剖和生理学相似性、差异和局限性应包括在动物模型论证中。替代植入部位的使用、替代植入技术以及急性和慢性研究需进行合理性说明,以适应特定的心脏封堵器设计特征和种属特异性解剖差异。

在单独解释临床前体内试验的结果时，应考虑解剖物种差异和患病或非患病动物模型的使用。存在PDA、ASD和VSD的病变动物模型（例如，参考文献[34]和[48]）。如果确定无需临床前体内评价，则应记录理由。

临床前体内评估应：

- a) 评估心脏封堵器系统的输送、展开、植入程序和成像特征。应考虑但不限于以下项目：
  - 1) 心脏封堵器系统的易用性（例如，组装、冲洗、推进/推送性、扭转性、定位、展开、回收性和回撤）；
  - 2) 植入后经导管心脏封堵器形状和结构部件的变化；
  - 3) 放置的成像特征和闭塞的有效性以及对生理学的影响（例如，器械荧光下可视性或超声下可视性，或两者兼有；造影剂用量）；
  - 4) 心脏封堵器移位或脱落；
  - 5) 与周围解剖结构的相互作用，例如医源性房间隔缺损和导管诱导的损伤，例如空气栓塞、穿孔、夹层、血管收缩或痉挛或内皮细胞破坏；
  - 6) 应能抵抗入路和输送系统的意外变形（例如扭结、拉伸）；
  - 7) 维持止血的能力。
- b) 评价心脏封堵器系统的安全性和有效性反映预期临床用途的程度；如果适用，应评估以下项目：
  - 1) 能够防止残余分流、器械脱落、心包积液、器械相关血栓、器械放置不稳定和对其他非预期心脏解剖结构的干扰；
  - 2) 随访期间心脏封堵器完整性。
- c) 评估心脏封堵器的体内反应。应考虑但不限于以下项目：
  - 1) 器械表面的愈合特征（包括内皮化）、器械与心内膜的组织整合以及器械封堵侧（左心耳）的愈合；
  - 2) 植入后形状和结构部件变化（例如器械成角、弯曲、扭结）对血液动力学性能的影响；
  - 3) 溶血；
  - 4) 在暴露的血流表面上形成血栓；
  - 5) 来自植入部位、输送器械或心脏封堵器和器械相互作用的材料栓塞；可在远端器官（如脑和肾）中观察到栓子；
  - 6) 脑和肾等远端器官梗死；
  - 7) 心脏封堵器的移位或栓塞或心脏封堵器随时间的变形；
  - 8) 生物应答（例如炎症、血栓形成、排斥、电活动变化、其他与组织的非预期相互作用）；
  - 9) 与周围解剖结构的相互作用，例如心机的透壁侵蚀、瘘管束的发展、不完全急性封闭或随着时间的推移封闭丧失而形成的喷射病变、压缩坏死、开口纤维化、心律变化；瓣膜返流的变化；周围血管内血流变化；心房或心室容积的变化，顺应性和/或收缩性的变化。
- d) 使用心脏封堵器系统的最终设计。在适用的情况下，应准备、展开、重新捕获、回收、重新定位或移除系统，或使用与预期临床用途相同的程序对所有系统进行成像。还应考虑最大允许调节步骤的影响（例如，最大灭菌周期、最大加载周期、植入物限制在输送鞘管内的最大时

间、最大回收和重新定位事件（如果 IFU 中有指示）。

- 1) 如果需要，可以进行辅助研究，以评估器械。
- 2) 制造商应对植入动物模型所需的器械或系统（如器械规模）进行的任何修改做出解释，并说明修改对结果解读的影响。
- e) 在预期的位置和生理情况下检查心脏封堵器系统（例如，隔膜、左心耳、膜性或肌性、先天性或获得性、急性或慢性；见参考文献[25]、[34]和 [48]）；如果种属特异性解剖特征或使用未患病动物模型混淆了在预期位置评价心脏封堵器的能力，则提供在替代部位植入或使用替代植入手术的依据。
- f) 将尺寸相当的参照心脏封堵器置于与试验器械相同的解剖和生理条件下。
- g) 在适当的质量保证标准（例如药物非临床研究质量管理规范或 ISO/IEC 17025[50]或两者）下，由经验丰富且知识丰富的实验室进行临床前体内评价。
- h) 根据 GB/T 16886.2 中提供的原则解决动物福利问题。

### 7.3.3 方法

附录0提供了关于进行体内临床前评价和一系列可用于解决相关问题的检测的指南。这些研究的目的是尽可能模拟心脏封堵器系统的临床使用（例如输送、展开、成像），并评估性能和安全性方面的体内反应。众所周知，封堵器植入后发生的不良事件可归因于植入的心脏封堵器、手术或植入环境，或所有事件，包括这些事件之间的相互作用。因此，应分析和解释心脏封堵器植入期间或之后发生的严重不良事件，以确定不良事件的原因。

研究者应尽量控制每个研究组内的变量（如种属、性别和年龄）。患有围手术期并发症的动物可从研究动物组中排除，但应报告。

对于所有研究，应根据各研究方案中研究的参数证明动物观察期的规定持续时间。对于长期研究，每个研究方案中的观察期应适当合理，但不应少于（90±5）天。

用于植入试验和参照心脏封堵器的动物数量应合理。对于心脏封堵器系统最终设计的长期研究，应在终端端点评估至少6只动物，除非风险评估证明合理。

对于生存研究，应进行尸检（例如肉眼检查、放射检查、组织学检查），重点检查器械完整性和输送系统/器械相关病理学。报告应包括已进入研究的所有动物的信息。

评估应至少提供以下内容：

- a) 动物存活期间的健康状况，表现为定期观察摄食量、尿液和粪便排泄、疾病或损伤体征以及与同伴的相互作用；
- b) 尸检，包括心脏封堵器的原位评价；应记录组织修剪和定向，包括处理方法、切片平面和切片数量；
- c) 任何可检测到的病理后果，包括但不限于：移位或脱落；植入后结构部件形状变化；血栓栓塞现象；内皮化；组织破坏或炎症反应，或二者兼有，累及心脏封堵器或主要器官（即组织病理学），或二者兼有；
- d) 心脏封堵器中任何可检测到的结构变化（宏观或微观或影像学）（例如损伤、材料变性）；
- e) 在术前、观察期间以适当合理的间隔和终止时进行系列血液分析，以评估溶血、血液学和临床化学参数异常；
- f) 输送和展开特征，包括但不限于易用性、操作特征、成像、尺寸确定技术、展开、重新捕获、回收、可重新定位和/或移除（如适用）；
- g) 严重不良事件（如动物死亡、心肌梗死、严重心律失常、栓塞）；
- h) 任何其他系统或手术相关并发症或事件。

### 7.3.4 测试报告

进行临床前体内研究的实验室应根据原始研究方案生成试验报告，包括：

- a) 手术中使用的每个心脏封堵器系统组件的标识（产品描述、型号、序列号和其他适当标识）；
- b) 所用动物模型的详细描述、使用依据和理由；每只动物的术前评估应包括健康状况以及动物性别、体重和年龄的记录；
- c) 成像技术、植入术的描述，包括输送、展开和尺寸确定技术、心脏封堵器位置和任何手术困难；
- d) 描述每只动物的术前和术后临床过程，包括临床观察、药物和用于治疗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和方案以及治疗水平监测方法（如适用）；
- e) 研究者及其机构的名称、植入人员的信息以及实验室在心脏封堵器植入和动物护理方面的经验；
- f) 与研究心脏封堵器系统的预期临床安全性和有效性相关的数据解释和建议；
- g) 对于存活研究，研究病理学报告应包括每例取出的心脏封堵器的大体照片和影像学检查、组织病理学结果和临床病理学分析（血液检测）结果；
- h) 对于存活研究，研究中每只动物的详细尸检报告，包括全身评估，包括血栓栓塞或任何可能由心脏封堵器引起的不良反应；
- i) 应包括研究过程中所有动物产生的所有数据总结；特别是，应说明附录O中描述的评价产生的严重不良事件、方案偏离及其意义。

**附 录 A**  
(资料性)

**本标准中附录与 ISO 22679:2021 附录的编号对照情况**

为适应标准正文对附录的引用顺序，本标准对附录的顺序进行了调整。附录顺序与ISO 22679:2021附录的编号对照情况见下表。

本标准中附录	对应ISO附录
附录A (资料性附录) 本标准中附录与ISO 22679:2021附录的编号对照情况	/
附录B (资料性附录) 本文件规定的原理	附录A (资料性附录) 本文件规定的原理
附录C (资料性附录) 经导管心脏封堵器危害分析示例	附录B (资料性附录) 经导管心脏封堵器危害分析示例
附录D (规范性附录) 临床研究期间的不良事件分类	附录I (规范性附录) 临床研究期间的不良事件分类
附录E (资料性附录) 体外试验压力指南	附录O (资料性附录) 体外试验压力指南
附录F (资料性附录) 儿科器械的体外试验指南	附录G (资料性附录) 儿科器械的体外试验指南
附录G (资料性附录) 输送系统设计评估指南	附录M (资料性附录) 输送系统设计评估指南
附录H (规范性附录) 包装	附录C (规范性附录) 包装
附录I (规范性附录) 产品标签和使用说明书	附录D (规范性附录) 产品标签和使用说明书
附录J (规范性附录) 灭菌	附录E (规范性附录) 灭菌
附录K (资料性附录) 疲劳和耐久性评估	附录H (资料性附录) 疲劳和耐久性评估
附录L (资料性附录) 成像方案	附录J (资料性附录) 成像方案
附录M (资料性附录) 特定测试设计示例	附录L (资料性附录) 特定测试设计示例
附录N (资料性附录) 腐蚀评估	附录F (资料性附录) 腐蚀评估
附录O (规范性附录) 临床前体内评价	附录N (规范性附录) 临床前体内评价
附录P (资料性附录) 医生和支持人员培训	附录P (资料性附录) 医生和支持人员培训

## 附录 B (资料性) 本文件规定的原理

### B.1 基于风险的方法的原理

本文基于风险管理的基本原理是传统的基于需求的模型不能跟上技术创新的速度。通过基于需求的模型，制造商将时间花在寻找符合特定需求的方法上，而不是开发可能导致本质上更安全的产品的新技术上。基于风险的模型要求制造商持续评估器械的已知和理论风险，开发降低器械风险的最适当方法，并实施适当的测试和分析方法以证明风险已降低。

本文件将实施基于风险的模型的要求与适用于心脏封堵器器械评价的验证测试的最佳实践方法列表相结合。风险评估的目的是识别危害以及相应的失效模式和原因，以识别必要的测试和分析，从而评估与每个特定危害相关的风险。有关基于风险的方法的更多详细信息，请参见附录C。风险管理中固有的集思广益、决策或文件编制过程为制造商提供了评估本文件中包含的最佳实践方法的机会。制造商可选择遵循本文件中定义的最佳实践方法，或偏离该方法，并提供这样做的科学原理。国际标准化组织14971要求的风险管理文件应记录这些决策，并说明理由。

制造商应努力持续改进器械设计和测试方法，确保在可变操作环境下器械的安全性和有效性，减少对多年患者经验的依赖，以证明其性能或有效性。

为确保医疗器械的有利风险受益，需要风险管理流程。在整个产品生命周期内可以引入或检测到新的风险，在生命周期的某个点变得明显的风险可以通过在生命周期的完全不同的点采取的措施来管理。因此，风险管理需要包括从最初构想到最终停用和处置的整个生命周期。

### B.2 临床前体内评价的原理

临床前体内评价的总体目标是在与人类条件最接近的实际可行相似性的生物环境中检测心脏封堵器系统的安全性和在某些情况下的性能。

临床前体内评价通常是人体植入前的最终试验步骤。因此，它应为监管机构提供适当的水平，确保心脏封堵器安全运行。

未建立单一的一致可接受动物模型。因此，选择的动物模型应合理，以确保与研究问题相关的心脏封堵器系统具有最高程度的人体相容性条件。由于进行了长期研究以阐明输送系统和心脏封堵器性能、生物响应、结构完整性和相关心脏病理学，因此优选在预期的解剖位置对植入物进行长期测试。解剖结构的修改在临床前体内动物模型中，可能需要基于心脏封堵器植入物如何配置至周围解剖结构并满足其植入后的预期目的。

同时植入活性对照器械通过提供与已知临床性能的桥梁增强了比较评估。此外，这种方法有助于区分有效对照器械与研究中的心脏封堵器相关并发症。

### B.3 设计验证和设计验证测试的原理

设计验证和确认测试的目的是证明医疗器械符合要求的设计技术规范，且设计技术规范符合用户需求和预期用途。验证和确认试验包括材料试验、临床前台架试验、临床前体内评价和临床研究。此处规定的测试并不意味着包含完整的测试程序；心脏封堵器的全面测试计划应定义为风险评估活动的一部分。如果制造商的风险评估得出结论，即通过其他检测或修改本文件中包含的检测方法将更好地证明安全性和有效性，则制造商应在风险评估中包含替代检测或检测方法的等同性或等效性的原理。

虽然可能需要对新器械进行广泛的设计验证和确认过程，但对现有心脏封堵器器械设计或制造方法进行修改的有限范围可能是合理的。风险分析应确定验证和确认的范围，同时考虑当前的技术水平。

### B.4 影像学评估的原理

超声心动图和透视是目前公认的评估人体心功能和心脏封堵器功能的实用和可用方法；其他成像方式（如CT和心脏MRI）是互补的。这些诊断程序的准确性取决于操作员的技能。因此，参与特定心脏封堵

器临床评价的所有研究机构宜采用相同的成像方案采集和解释图像（见附录L）。

### B.5 临床研究报告的原理

临床研究的目的是根据已发表的文献或对照组确定心脏封堵器系统是否按预期运行，并发症发生率是否在临床可接受的性能标准范围内。

心脏封堵器的临床研究需要特定并发症的记录（见附录D）。新的或改良的心脏封堵器应与现有器械或当前标准治疗相同。在适当的情况下，应进行随机临床试验，比较心脏封堵器与其他适当的心脏封堵器、治疗程序或药物治疗。除描述性统计外，临床评价通常需要对临床数据进行正式的统计评价。研究人群（包括儿科和成人研究人群）之间临床数据的统计评价方法和评估标准可能不同。并发症将作为整体性能评价的一部分进行报告和评价。为了确立心脏封堵器的长期安全性和性能，上市后监督也很重要。

### B.6 标签和使用说明中器械构型的原理

对于一些心脏封堵器器械，尺寸可能是一个相关参数，而一些植入物可能在解剖位置构型发生改变，而不仅仅是尺寸标识。制造商应提供明确的说明（以及特殊处理条件、警告或关于如何在预期解剖位置展开植入物以确保最佳功能）。定位期间和植入后周围解剖部位可能发生的任何变化和相互作用应在使用说明书中列出。

### B.7 可用性或人为因素工程原理

使用说明和培训是重要且有帮助的安全措施，但它们可能并不总是确保用户界面有助于正确使用。制造商将可用性/人为因素工程纳入其总体产品开发过程，以识别、评估和减轻与正确使用和错误使用相关的风险。遵循这一流程，制造商可以改进器械设计，以确保功能和可用性。实现充分可用性的用户界面的可用性工程需要与用户界面设计的技术实现不同的过程和技能集。有关更广泛的视角，请参见IEC/TR 62366-2[6]。它包括可用性，因为它与安全有关，但也包括任务准确性，任务完整性，任务效率和用户满意度等与可用性的关联。

**附录 C**  
(资料性)  
**经导管心脏封堵器危害分析示例**

### C.1 总则

作为GB/T 42062风险管理要求的一部分，制造商应编制关于正常和故障条件下与心脏封堵器系统相关的已知和可预见危害的文件。应考虑可能导致危险情况的可合理预见的事件顺序或组合，并记录由此产生的危险情况。对于每种已确定的危险情况，应使用可用信息或数据估算相关风险。

表B.1是一个示例，旨在证明几种潜在危害、可预见的事件顺序、危险情况和心脏封堵器系统的危害之间的联系。所示示例不适用于所有封堵器应用。其目的是激发“哪里会出问题”的思维（另请参见GB/T 42062，附录H和J），并为心脏封堵器提供结构化危害分析示例。危害分析中通常考虑的其他因素包括但不限于生物相容性、耐久性、耐腐蚀、可视性、无菌、展开和回撤能力、封堵能力和MRI安全性。

该示例结合危害分析的发生概率和严重度，可以指导风险降低活动，例如设计变更、更新产品技术规范和相关测试方法，以开发具有可接受剩余风险的医疗器械。

**表C.1-心脏封堵器系统的危害分析示例**

危险	可预见的事件顺序	危险情况	伤害	风险控制措施	风险控制措施有效性验证
标签信息预期用途不明确	标签信息令人困惑，因为不清楚标签是否注明了无约束器械直径或要覆盖的封堵处的直径。所选器械太小。	器械脱落	栓塞导致主动脉闭塞死亡	植入物直径（无约束） 最大径向膨胀力 标签内容 说明书/培训	设计验证 可用性评估
	标签信息图仅显示封堵处的最小尺寸。植入太大的器械。	径向力过大	1) 血栓栓塞事件 2) 溶血 3) 心力衰竭 4) 破裂 5) 心包积液	标签内容 说明书/培训	设计验证 可用性评估
封堵器改变心房血流	血栓的形成是由于器械与患者解剖或生理学之间的相互作用。	血栓栓塞可能堵塞血管。	致残性卒中	限制使用时植入物长度标签内容	设计验证
封堵器径向力不当	植入径向力不足的封堵器，导致封堵不良。	残余渗漏或血流	1) 血栓栓塞事件 2) 溶血 3) 心力衰竭 4) 破裂 5) 心包积液 6) 心脏直视手术和相关损伤。	在标签标明的最小约束状态下的植入物最小径向力 标签内容	固定力测试

	径向力过大的封堵器会影响周围组织。	组织糜烂和破裂	心包积液瘰	在标签标明的最大约束状态下的植入物最大径向力 标签内容	径向力测试设计验证
封堵器锚定组织接合不当	制造中的低热处理温度导致锚定形状设置不良 锚定形状未识别检查中 器械展开, 最小数量的锚钉嵌入良好 器械旋转	器械从预期位置移位或脱落 器械确实未提供足够的闭塞。	主动脉阻塞死亡 血栓栓塞事件 致残性卒中死亡	植入物固定力	固定力测试
	器械锚钉穿透组织。	锚钉穿透组织	1) 心包积液 2) 心脏压塞	锚定尺寸	设计验证
输送系统轮廓不适当	输送系统外径过大难以推进 医生用力推进导致血管损伤	血管损伤	1) 血管夹层 2) 血管穿孔 3) 出血并发症	输送系统外径	设计验证
输送系统刚度不当	输送系统刚性过大, 无法通过迂曲的解剖结构	输送系统穿透血管	1) 血管夹层 2) 血管穿孔 3) 出血并发症	材料和设计规范	推送性测试 设计验证
	输送系统刚性不足, 无法输送。	无法进行手术	1) 延长手术时间 2) 器械扭结	材料和设计规范	推送性测试 设计验证

## 附录 D (规范性) 临床研究期间的不良事件分类

### D.1 总则

从受试者入组（签署知情同意后）至随访期结束时，制造商应确保研究者评价并报告了与经导管植入式心脏封堵器系统相关的所有研究受试者的所有不良事件。当报告不良事件时，制造商应明确事件的分类方式和报告形式。

### D.2 评估

制造商应开发上市前和上市后系统，以确保收到、评估所有不良事件（即严重健康威胁、严重器械不良影响和器械缺陷），并根据ISO 14155和其他适用法规向相关方传达，不得无理拖延。

### D.3 数据采集要求

制造商应确保在病例报告表上记录所有观察到的以下不良事件信息：

- a) 发作或首次观察日期；
- b) 事件描述；
- c) 事件的严重性；
- d) 事件与器械、手术或患者状况之间推断的因果关系；
- e) 所需的治疗；
- f) 事件的结果或状态。

### D.4 不良事件

根据ISO 14155中的定义，每个不良事件应定义并归类为严重不良事件或非严重不良事件。

为向ISO 14155提供严重不良事件定义方面的背景信息，“危及生命”表明，除非发生内科或外科干预，否则事件在近期极有可能导致死亡。在这种情况下，“医疗干预”包括药物变化。

### D.5 器械不良反应

根据ISO 14155中的定义，每个器械不良反应应定义并归类为严重不良反应或非严重不良反应。严重器械不良反应进一步归类为预期或非预期。

为向ISO 14155提供定义背景，不良器械影响是与使用试验用医疗器械相关的不良事件。因此，器械不良反应是不良事件的一个子集。

### D.6 器械缺陷

应按照ISO 14155的要求报告器械缺陷。

为了向ISO 14155提供定义方面的背景信息，术语器械缺陷应用于未导致不良事件但可能导致不良事件的事件。器械缺陷的示例包括但不限于框架断裂和器械移位。

### D.7 因果关系分类

确定发生AE后，应根据器械、手术或患者状况确定因果关系。某些事件可能与一个以上类别相关，应在每个类别中报告。在某些情况下，AE可能由器械、手术或患者状况以外的原因引起。

器械相关：涉及经导管植入式心脏封堵器系统功能或体内存在器械的任何AE。该类别包括直接归因于器

械的事件。

手术相关：植入手术导致的任何AE。此类事件与一般手术后遗症直接相关。患者状况相关：因既存疾病恶化或不能归因于器械或手术的任何AE。

其他：不能归因于上述三种原因的任何AE。应尽一切努力确定原因，包括适时使用成像和其他检查（如适用）。

除了建立这种因果关系外，还应通过与器械、手术或患者状况将其归类为明确、可能或不相关来确定这种关系的概率。在房颤患者发生血栓栓塞事件的情况下，通常无法确定因果关系，根据报告指南的要求，事件应归因于器械（见参考文献[21]）。

对于随机对照试验，由有资质的专家组成的独立多学科委员会（DSMB）裁定因果关系，以确定不良事件的具体原因。鼓励注册时使用DSMB。不良事件的正式裁定旨在控制因果关系的不确定性和偏倚。

如可行，建议进行尸检和植入物取出分析，以查找器械相关的死亡，并确保对不良事件进行合理的分类。在对新器械进行的任何调查中，“死因不明”的比例较高是一个严重问题。

## D.8 不良事件分类

### D.8.1 总则

应根据特定技术的风险分析确定预期不良事件。根据GB/T 42062的定义，风险分析是一种系统性的方法，通过可用信息对器械相关危害进行预测，以估计风险。ISO 14155要求风险分析应包括或参考已发表和未发表的医学和科学数据的客观审查，并将风险分析中确定的剩余风险以及与临床研究方案要求的临床程序相关的受试者风险与受试者预期受益进行平衡。

通过风险分析确定的预期不良事件应在研究开始前在CIP中明确规定。在临床研究期间发生的未在风险分析中确定的非预期不良事件应予以记录，并适当裁定因果关系。

注风险定义为伤害（或不良事件）的严重度与伤害发生概率的组合（见3.25）。

对于研究队列之间或与历史数据比较的AE发生率，使用相同的定义和数据收集方法非常重要。在整个随访期间，应使用特定不良事件的最新定义（示例见参考文献[47]）收集事件数据。

未包含在已发布指南中的风险分析确定的潜在不良事件应根据相关或当代参考文献进行定义。

应报告的不良事件示例如下。该列表不包括所有事件，但代表了与心脏封堵器系统相关的不良事件。一些事件可能有多种因果关系。

### D.8.2 不良事件示例

a) 与血管通路相关的并发症（术后7天发生的以下任何事件；见参考文献[47]）：

- 局部永久性血管损伤，导致狭窄、动脉瘤、栓塞或肢体缺血、周围缺血/神经损伤，临床症状持续> 24小时或需要手术修复；
- 入路部位血肿> 6 cm；
- 腹膜后血肿；
- 动静脉瘘；
- 动脉并发症（血栓形成、狭窄或远端栓塞，或全部，伴有临床缺血、穿孔、夹层、动脉瘤、假性动脉瘤）；
- 静脉并发症（静脉穿孔、夹层、撕裂）；
- 症状性周围缺血/神经损伤，临床症状持续> 24 h；
- 导管入路部位的血管手术或非手术修复；
- 大出血（见参考文献[36]）；
- 肺栓塞；
- 静脉血栓性静脉炎；
- 同侧深静脉血栓形成；
- 伤口感染或入路部位相关感染，需要静脉注射抗生素或延长住院时间；

- b) 与心脏损伤相关的事件：
- 冠状动脉压迫；
  - 心脏穿孔，包括意外间隔穿孔，伴或不伴填塞；
  - 心脏压塞，包括晚期压塞；
  - 瓣膜损伤或对周围心脏结构的损坏；
  - 临床相关房间隔缺损；
  - 新发心律失常，短暂性心律失常除外；
  - 新的或恶化的传导紊乱；
  - 心搏骤停；
  - 心肌梗死；
  - 需要机械支持的低心输出量；
  - 转为手术；
- c) 与植入术相关的事件：
- 对跨瓣血流的阻塞；
  - 器械错位；
  - 器械移位或脱落；
  - 手术期间或24小时内发生卒中或其他栓塞，包括冠状动脉栓塞；
  - 在初始程序期间重新干预的必要性；
  - 冠状窦阻塞或血栓形成；
- d) 与其他器官损害相关的事件：
- 急性肾损伤；
  - 呼吸衰竭；
  - 肝衰竭；
  - 败血症；
  - 血液疾病，例如DIC、HIT；
  - 肺栓塞；
- e) 潜在器械相关事件：
- 溶血；
  - 器械相关感染、感染性心内膜炎或心包炎；
  - 器械脱落；
  - 卒中或其他栓塞，包括冠状动脉栓塞，未明确与封堵器植入术相关；
  - 大出血；
  - 器械腐蚀；

- 经导管或手术再介入，以修复、更改、调整、重新定位、收回或更换之前植入的器械（由于初始手术）；
- 对周围组织（旋冠状动脉、二尖瓣、肺动脉、肺静脉）产生临床影响的器械干扰；
- 器械断裂；
- 器械穿孔或裂伤；
- 器械相关的过敏反应。

#### D.9 SAEs 随访

应随访任何SAE，直至其消退或研究者认为其不再具有临床相关性，并报告长期随访结果。

## 附录 E (资料性) 体外试验压力指南

心脏封堵器设计用于阻塞因开口压力差异而产生的血流。心脏封堵器展开后的机械负载包括封堵器的压差以及封堵器与周围解剖结构之间的相互作用。本附录主要提供了体外试验期间可考虑的压差指导原则。

对于通过连接心脏四个腔的解剖结构阻断血流的器械（房间隔封堵器、室间隔封堵器、卵圆孔未闭封堵器）可从心腔压力估计封堵器上的压差。对于动脉导管未闭封堵器，压力差可通过肺动脉和主动脉的压力差确定。同样，对于瓣周渗漏封堵器，压力差可由相关瓣膜的压差确定，如左心室和主动脉之间的压差。这些室和血管中的压力以及压力差异取决于患者的疾病状态、健康状况、心动周期时间点和活动水平。

对于左心耳器械，机械加载并不那么简单。对于健康的未闭塞左心耳，循环壁收缩和扩张产生流出和流入。由于左心房开口较大，左心房和左心耳的压力在心动周期的每一点处几乎是一致的。产生血栓的疾病状态通常认为是由于房颤期间LAA收缩活动减弱，从而使心耳内的血液滞留。

房颤期间，LAA排空部分由舒张期心室充盈期间相邻左心室壁压迫LAA决定（见参考文献[22]）。房颤患者倾向于左房压升高，表D.1包括该病例。如果患者有二尖瓣功能障碍，则会发生回流，左房压升高，但表0.1中未包括这一点。因此，在理解左心房液体交换时应考虑左心房压力差以外的因素。包括患者的疾病状态（房颤或窦性心律）、凝血、健康状况、心动周期时间点、活动水平以及左心耳和左心室变形或结构上的相互作用。动态血流路径和惯性也将决定穿过畅通的左心耳开口的流量。

一旦LAA封堵器械展开，压差的大小和影响将取决于所有上述因素加上封堵器的流动阻力和通过封堵器或封堵器与左心耳开口之间的任何泄漏。植入后，左心耳体积倾向于在数分钟至数小时内充满急性血栓。该血栓通过织物的大孔（取决于孔径大小）延伸至封堵器的LA腔表面。随着时间的推移，内部血栓组织化成成熟的结缔组织基质。然而，这种组织可能是不均匀的，会留下的残余血液通道和腔体（见参考文献[43]）。因此，虽然LAAO器械上的机械载荷包括压力差，但它们包括非对称的机械和电生理学诱导载荷（见参考文献[27]），并且随着时间推移而变化，因此它们可能无法通过恒定循环压差很好的建模。制造商应证明LAAO器械在试验中用于指定患者人群的机械负载的合理性。

**表 E.1 –按封堵器类型分类的疲劳试验的压差脉动**

类型	脉冲压差 <sup>c</sup>
PFO、ASD	RA 7, LA 21, ≥14mmHg压差 <sup>a</sup>
PDA	A0 140, PA30, >110mmHg压差 <sup>a</sup>
VSD	RV 30, LV 140, >110mmHg压差 <sup>a</sup>
PVL	LA 21, LV 140, >119mmHg压差 <sup>a</sup>
LAA (pAF)	最小LA 3, 最大LA 30mmHg, 持续性房颤 <sup>b</sup> >27mmHg压差 <sup>b</sup>
LAA	最小LA 3, 最大LA21, >18mmHg压差 <sup>a</sup>

注：PVL的压差假定其放置在LV和主动脉之间。在其他位置放置时，会有不同的压力差。压力不考虑疾病状态，如高血压或体力活动，如举重。

a: 表中的值是参考文献[56]表19-3中范围的最大值。

b: 假设LAAO的最大压差为平均最小LA压力与最大LA压力之间的差值。该表有两行以反映不同的条件：持续性AF和正常生理条件。其中的数值来自参考文献[57]AF图1，以及参考文献[58]p. 375。

c: 右心房和左心房压力值假定三尖瓣和二尖瓣功能完好。

**附录 F**  
(资料性)  
**儿科器械的体外试验指南**

### F.1 引言和儿科定义

大多数用于治疗先天性缺陷的心脏封堵器，如ASD、VSD和PDA，以及一些封堵器适用于成人人群，如PFO和LAA封堵器。市场上可用于治疗先天性缺陷的器械旨在治疗儿科人群，但缺乏关于儿科人群血流动力学适应证的充分临床文献。

儿童人群通常可分为五组（新生儿、婴儿、幼儿、儿童、青少年），如表G.1所列（参见参考文献 [49]）。

**表 F.1 –儿科定义**

儿童亚群	拟定定义
新生儿	0 < A < 30天
婴儿	30天 ≤ A < 1年
幼儿	1年 ≤ A < 5年
儿童	5年 ≤ A < 13年
青少年	13年 ≤ A < 22年
A: 年龄	

### F.2 脉动流试验条件

**表 F.2 –脉动流试验条件：左心**

儿童亚群	收缩持续时间 %	平均房压（收缩压/舒张 压）	动脉收缩压峰值 /低舒张压	心跳速率 心跳/分钟	心输出量 升/分钟
新生儿	50	不适用	85/45 <sup>1</sup>	60, 150, 200	0,3; 1; 1,5
婴儿	50	不适用	100/55 <sup>1</sup>	60, 120, 200	0,5; 2; 3
幼儿	45	12 (10-14) <sup>2</sup>	110/60 <sup>1</sup>	60, 100, 160	1,5; 3; 4,5
儿童	40	16.3 (5-38) <sup>3</sup>	120/60 <sup>1</sup>	60, 80, 140	2; 3,5; 5
青少年	35	不适用	135/65 <sup>1</sup>	45, 70, 120	2, 5, 7

注1: 收缩压峰值代表95%的人群，见Nelson Textbook of Pediatrics第17版中图415-1、415-2。ISBN 0-7216-9556-6; edited by Richard E Behrman, Robert MKliegman, Hal B. Jenson, 2004。[51]

注2: Echocardiography in the Assessment of Left Atrial Pressure After Pediatric Heart Surgery: A Comparison Study With Measurements Obtained From Left Atrial Catheter Marc Figueras-Coll, MD, Joan Sanchez-de-Toledo, MD, PhD, Ferran Gran, MD, Raul Abella, MD, Santiago Perez-Hoyos, and Ferran Rosés, MD, World journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery 2015, Vol.6(3)438-442.[52]

注3: Cardiology in the Young - Agarwal A, Lam S, Li H, Gorla SR, Sasaki N, Rusconi PG, Swaminathan S. (2018). Association of left atrial pressure with left atrial volume and N-terminal prohormone brain natriuretic peptide in children with cardiomyopathy, Cardiology in the Young 28:1333-1337, doi 10.1017/S1047951118001312 Received: 2 May 2018 Revised: 4 June 2018 Accepted: 24 June 2018 First published online: 31 July 2018. [53]

表 F.3 -脉动流试验条件：右心

儿童亚群	收缩持续时间 %	平均房压 (最大值/最小值)	动脉收缩峰值压力 (最大值/最小值)	心跳速率 心跳/分钟	心输出量 升/分钟
新生儿	50	不详	不详	60, 150, 200	0,3; 1; 1,5
婴儿	50	11/2 <sup>1</sup>	95 <sup>2</sup> /不详	60, 120, 200	0,5; 2; 3
幼儿	45	不详	120 <sup>2</sup> /不详	60, 100, 160	1,5; 3; 4,5
儿童	40	不详	不详	60, 80, 140	2; 3,5; 5
青少年	35	不详	38/19	45, 70, 120	2, 5, 7

不详：当前文献中找不到数值。

注1: Relation of Right Atrial Volume, Systemic Venous Dimensions, and Flow Patterns to Right Atrial Pressure in Infants and Children Shivani G. Patel, MD, Peter Woolman, MD, Ling Li, MD, PhD, Mary Craft, RDCS, David A. Danford, MD, and Shelby Kutty, MD, PhD, MHCM\* Pediatr Cardiol (2016)37:558-567 DOI 10.1007/s00246-015-1315-1. [54]

注2: Right Ventricular Volume Characteristics in Ventricular Septal Defect THOMAS P. GRAHAM, JR., M.D., GERALD F. ATWOOD, M.D., ROBERT J. BOUCEK, JR., M.D., DYKES CORDELL, M.D., AND ROBERT C. BOERTH, M.D. AHA Journals pg 800 Circulation VOL 54, No 5, NOVEMBER 1976 [55]

### F.3 有限元分析/寿命分析条件

表 F.4-FEA/寿命分析条件：左心

儿童亚群	FEA峰值压差/心输出量 mmHg/升/分钟	生命分析周期标准 等效年份
新生儿	90/1,5	5
婴儿	100/3	7
幼儿	110/4,5	10
儿童	135/5	10 <sup>a</sup>
青少年	160/7	10 <sup>a</sup>

a: 见参考文献 [49], 认为是15个等效年份, 来自美国FDA。

表 F.5-FEA/寿命分析条件：右心

儿童亚群	FEA峰值压差/心输出量 mmHg/升/分钟	生命分析周期标准 等效年份
新生儿	40/1,5	5
婴儿	40/3	7
幼儿	40/4,5	10
儿童	35/5	10 <sup>a</sup>
青少年	40/7	10 <sup>a</sup>

a: 见参考文献 [49], 认为是15个等效年份, 来自美国FDA。

## 附录 G (资料性) 输送系统设计评估指南

### G.1 总则

YY/T 0663.1[4]、YY 0450.1、ISO 17327-1[3]、YY 0285.1在编制本摘要时非常有用，也是其他细节的良好参考。除本附录中总则的物理测试外，还需要根据YY/T 1474进行人因工程或可用性评估（见6.3.3和7.2.9）。对于含电源的输送系统，可适用GB 9706.1[5]的要求。制造商应根据特定输送系统设计和输送路径（例如经股动脉、经中隔）的风险评估结果确定所有适用要求。

### G.2 植入物与输送系统的相互作用

制造商应根据使用说明书评估植入物和输送系统之间的相互作用，以确保不会对植入物或输送系统造成损坏。应评估以下方面（如适用）：

- 器械与输送系统的压接或装载和连接；
- 装载器械进入输送系统；
- 通过输送系统或原生解剖结构跟踪或推进器械；
- 器械在目标植入部位内的定位展开；
- 重新定位或重新捕获器械（如适用），包括器械或自体解剖结构损坏；
- 从患者体内取出输送系统；
- 部件与辅助装置的尺寸兼容性；
- 涂层完整性或耐久性；
- 微粒评估。

如果交付需要现成组件，也应评估其相互作用。

注：见 AAMI TIR42[7]。

### G.3 将器械装载或连接到输送系统

制造商应定义要评估的所有特定性能参数，以验证器械与输送系统的装载或连接是否一致和可靠。制造商应证明植入式器械能够根据IFU可靠地装载或连接到输送系统，并满足连接性能要求，例如：

- 器械与输送系统之间的连接强度；
- 器械或输送系统无损坏；
- 装载或压缩直径；
- 装载或压缩形状（均匀或不均匀）；
- 将器械正确定位到输送系统中；
- 位移力；
- 器械冲洗；
- 输送系统冲洗（排气）；

- 部件与辅助装置的尺寸兼容性。

#### G.4 入路和展开能力

制造商应证明器械和输送系统允许将器械安全、可重复和可靠地输送至预期植入部位，从输送系统中释放器械，并根据IFU从患者体内安全地取出输送系统。如果适用，应在模拟使用模型中考虑性能属性。此外，在临床前体内模型中可考虑这些属性。制造商应定义要评估的所有特定性能属性，以验证器械在预期植入部位的安全可靠展开，例如：

- 展开力（如适用）；
- 释放力（如适用）；
- 重新定位、重新捕获或回收器械所需的所有相关力（如适用）；
- 抗弯曲或扭结；
- 结合强度（拉伸和扭转）；
- 扭转性能；
- 推拉性能；
- 追踪性能；
- 受输送路径影响的与解剖因素的兼容性；
- 止血性；
- 部件与辅助装置的尺寸兼容性。

## 附录 H (规范性) 包装

### H.1 要求

应符合GB/T 19633.1、GB/T 19633.2和YY/T 0640的包装要求。

### H.2 包装

#### H.2.1 无菌屏障系统

心脏封堵器、输送系统（如适用）和附件（如适用）应包装在无菌屏障系统中。如果无菌屏障系统已打开，则应显而易见，从而告知用户无菌已受损。

#### H.2.2 保护性包装

每个无菌屏障系统应包装在保护性包装（销售/储存包装）中，以保护无菌屏障系统。

#### H.2.3 运输包装

每个外包装或几个外包装（型号可不同），可包装在一个运输包装中，该运输包装设计应能在正常搬运、运输和储存过程中保护内容物。

**附 录 I**  
**(规范性)**  
**产品标签和使用说明书**

## **1.1 要求**

### **1.1.1 总则**

应适用YY/T 0640、ISO 20417、YY/T 0466.1和YY/T 0466.2的标签要求。

使用说明书和培训计划的设计应确保向用户提供有关操作、植入或调整心脏封堵器的信息，并应作为风险和质量管理体系的一部分进行审核和批准。使用说明书应符合特定国家语言要求。

### **1.1.2 使用说明书**

- 器械准备的具体说明（例如：排气、在输送系统上组装）；
- 植入或使用器械的具体说明；
- 关于确定目标植入部位尺寸和选择适当器械尺寸或配置的具体说明；
- 适当的MR安全标识（MR特定条件安全、MR安全或MR危险），如果医疗器械为MR特定条件安全，则提供在MR环境中安全使用的条件；
- 关于患者随访或药物治疗或两者的术后建议；
- 意欲从医生传达给患者的任何信息或说明。

### **1.1.3 病历标签**

制造商可提供剥离、自粘标签或等同产品，用于将器械信息传输至适当记录。如果提供，每个标签应包含：心脏封堵器的名称或型号名称、尺寸或配置、可追溯编号（如序列号、批号、批次）和制造商标识。

标签的尺寸应足以以清晰的格式显示所需的信息。应避免尺寸过大。所需标签的数量可能因国家政策而异。

附 录 J  
(规范性)  
灭菌

### J.1 总则

应符合YY/T 0640的灭菌要求，以及以下要求：

对于无菌供应的器械或附件，应采用适当的方法进行灭菌，并应按照国际公认的标准进行验证，如GB 18278.1、GB 18278.2、GB 18278.3、GB 18279.1、GB 18280.1、GB 18280.2、GB 18280.3、YY 0970和GB/T 19974中规定。如果制造商声明心脏封堵器可在植入前再次灭菌，则制造商应提供符合YY/T 0802的充分说明，包括经证实能够实现器械无菌的经验证参数。

对于任何可重复使用的器械或附件，使用说明书应包含有关允许重复使用的适当操作的信息，包括清洁、消毒、包装和灭菌方法（如适用），以及对重复使用次数的任何限制。

## 附录 K (资料性) 疲劳和耐久性评估

### K.1 总则

心脏封堵器预计可持续数亿个心动周期，因此需要采用加速方法在合理的时间范围内证明器械的耐久性。心脏封堵器的耐久性评估是器械风险评估、设计验证和设计确认的组成部分。本附录中描述的耐久性评估提供了体内手术期间结构部件失效的可能性以及器械封堵元件完整性的评估。

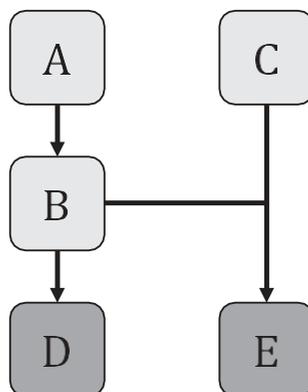
### K.2 结构部件疲劳

#### K.2.1 总则

有多种疲劳方法可用于结构部件。制造商应为每个结构部件确定并论证最适当的疲劳表征评估方法。通常使用应力-寿命、应变-寿命或断裂力学方法。

疲劳评估（见图J.1）包括：

- 体内边界条件的测定；
- 模拟体内条件下结构部件的应力/应变分析；
- 材料疲劳强度或裂纹扩展性能测定，或两者兼有；
- 疲劳安全系数或断裂确定概率；
- 部件疲劳证明试验。



注

- A 体内边界条件
- B 结构构件应力/应变分析
- C 材料疲劳强度测定（S-N或e-N试验）
- D 部件疲劳证明
- E 疲劳安全系数或疲劳断裂概率

图 J.1 -结构部件疲劳评估示例示意图

#### K.2.2 体内边界条件测定

生产商应确定并证明结构组件将经受的适当体内负载条件。器械加载将取决于植入部位和器械设计，可能包括但不限于：

流体力学载荷，例如

- 封堵器上的压差；参考附录E的指南；
- 心动周期期间出现的瞬态剪切应力；

固体力学载荷；

- 接触运动和变形组织的载荷；
- 组织中组件上的载荷（如钩、倒刺）；
- 与其他器械接触产生的载荷；
- 自接触。

如果适当，这些载荷可能导致器械变形，可建模为

- 径向扩张和压缩。
- 扭转。
- 弯曲。
- 轴向拉伸和压缩
- 线性或横向压缩（例如平行板压缩、局部压缩）。应在植入部位解剖变异和病理变化的背景下考虑这些负载条件。

### K.2.3 结构部件应力/应变分析

结构部件的应力/应变分析应包括框架和锚固结构（如适用）。其他组件如缝线或覆盖物（如织物）在结构部件上的载荷应考虑在内。

通常通过使用计算方法（如FEA）实现结构部件内应力/应变分布的量化。计算模型的关键输入包括部件几何形状、控制方程和本构模型的选择、材料特性以及器械将经受的初始和边界条件。分析应考虑并建立模型输入参数敏感性和不确定性，例如部件尺寸和材料规格的公差变化对应力/应变极值的影响，以及计算的安全系数（如适用）。

应力/应变分析应考虑器械将经受的生理载荷条件。可能无法模拟或测试所有相关加载模式组合；然而，加载模式的任何解耦或叠加都应该是合理的。

分析应考虑并确定部件尺寸公差变化对最大应力/应变大小的影响，并考虑材料技术规范中公差变化的影响。

应进行应力/应变和疲劳分析，以确定每项计划耐久性试验的器械尺寸和断裂可能性最高的构型。器械的应力/应变历史应包括但不限于：

- 用于制造的材料应力/应变条件；
- 器械制造；
- 压缩或装入输送系统；
- 展开；
- 回收和重新展开（如适用）；
- 生理负载条件。

在适当的情况下，可以使用对称边界条件来缩小计算模型。

应力/应变分析中使用的每种材料的本构模型应考虑任何超弹性、塑性、速率依赖性、温度依赖性或非线性的材料行为，或所有这些因素（如适用）。本构模型应基于代表实际结构部件的材料测试，包括材料加工和环境暴露（如灭菌）。

如果建模方法包括模拟植入部位，则应证明植入部位的解剖几何形状和机械特性的合理性。

用于完成应力/应变分析的计算模型的验证和确认应确保模型的使用环境可靠（见ASME V&V40[9]）。完成的验证和确认活动应与使用计算模型相关的风险相称。

注：有关验证和确认的指南见参考文献[8]。

#### K.2.4 材料疲劳强度测定

材料疲劳强度测试可在完整器械、代表性替代试样、实际部件（例如金属丝）或部件部分（例如从器械上取下的部分）上进行。

试样应代表结构部件中的实际材料（例如，残余应力、塑性应变、表面条件、微观结构/缺陷和相关各向异性、转变温度），暴露于临床组装（例如，操作）中遇到的环境，并在临床使用之前或期间经受器械将接受的步骤（例如，压缩、装载、展开和重新捕获）。

制造商将对应力或应变条件（例如，交变和平均、主方向）、限定的循环次数和用于疲劳强度试验的速率/频率进行论证。测试应在代表生理环境的条件下进行，以反映其对疲劳行为的影响。

文献中材料疲劳数据的使用依据应包括但不限于：以下：

- 材料加工、微观结构、成分、杂质、表面条件；
- 试样预处理，包括加载历史；
- 用于生成疲劳数据的平均和交替应力/应变范围；
- 严苛应力/应变条件下或周期性变化下的材料体积，或两者兼有；
- 试验环境（如温度、供试品溶液、试验频率）；
- 用于生成数据的样本量；
- 试验持续时间由数据表示。

#### K.2.5 疲劳安全系数或疲劳断裂确定概率测定

疲劳强度变化可能由制造和材料变化（例如表面缺陷、空隙、杂质、材料性能变化）引起。器械应力/应变条件的变化将由尺寸变化和体内边界条件的变化引起。考虑这些变化的确定性或可能性方法可用于基于风险分析的抗疲劳性能测定。

对于确定性方法，应根据下限材料疲劳强度估计值和上限结构构件应力/应变估计值计算疲劳安全系数。制造商宜说明选择上限和下限及计算安全系数方法的合理性。

对于可能性方法，应利用疲劳强度和应力/应变的分布，使用可靠性方法（例如应力-强度干涉建模）计算疲劳断裂的可能性。

器械或器械部件的疲劳断裂测试可用于验证失效模式、断裂位置和模型的疲劳安全系数。

注释 见ASTM F3211。

### K.3 封堵器植入物的耐久性

#### K.3.1 总则

应进行加速耐久性试验，以验证心脏封堵器结构和非结构部件的耐久性。应在适当的加载条件下进行测试。这些验证可以在单个测试或多个测试中一起进行。在适当的情况下，如果存在多个加载条件，则可使用多个验证测试。

耐久性试验通常通过将相关结果作为定性数据（即通过/失败）进行处理，样本量基于目标可靠性和置信水平（建议不少于6件样品）。疲劳至断裂方法（见ASTM F3211）可用于补充耐久性证明试验。耐久性试验所用的试验速率/频率应由制造商验证。宜在适当的加载条件下，在代表生理环境的温度的试验条件下进行测试。检测宜至少进行4亿个周期。测试前应明确“失效”的定义，并与风险分析确定的具体危害相一致。如果封堵器预期用于多种位置或配置的植入物，或者可用于多种尺寸的植入物，则可在临床相关的挑战性条件下进行测试。

#### K.3.2 样品要求

样品应符合7.2.2.2的要求。

植入物应按照IFU模拟装载和展开步骤展开，并合理放置在试验装置中，以模拟器械在预期部位的放置。

样本量应根据风险评估的目标可靠性或置信水平确定（建议不少于6件样品）。

### K.3.3 试验装置要求

设备和测试程序应适用于封堵器的预期适应证（例如成人或儿科、解剖位置）。试验夹具宜代表目标植入部位的关键方面、展开尺寸和预期患者人群的形状。试验夹具设计应由制造商进行论证。

适用时，用于测量封堵器压差的压力测量系统应适用于所测试的循环速率和所测量的压力波形。除非另有说明，否则最大压差测量的最小准确度应为 $\pm 10\%$ 或 $\pm 0.65\text{kPa}$ （ $\pm 5\text{mmHg}$ ）中较小者。宜适当调整系统内压力传感器的位置，以确保达到压差目标。测试系统宜能够容纳代表性生理测试液体（例如0.9%生理盐水）并保持温度为 $37^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 。

### K.3.4 测试程序

应在整个试验期间确认试样的形变，使其符合预期的测试频率。试验循环率应根据器械和试验装置的设计和结构材料确定，因为这些可能影响耐久性试验的结果。在不考虑材料响应的情况下指定测试频率可能会导致封堵器负载不符合要求。适用时，应采用封堵器的压差条件（见附录E）。

耐久性评估应侧重于封堵器的相关方面（例如支撑结构、支撑结构的附件、封堵组件和支撑结构之间的相互作用）。通过检查试验封堵器对这些相关方面的损坏，完成该评估。在执行试验之前，应根据风险评估确定所考虑的失效模式和试验的接受标准，并在方案中定义。应每隔一段时间（例如5000万、1亿、2亿、4亿）监测进行循环耐久性试验的封堵器。耐久性试验完成后，应对试样进行详细检查，以确定结构相关变化的任何证据（例如磨损、织物撕裂、缝线孔伸长、剥离、缝线磨损、临界疲劳区域的微裂纹或塑料划痕、腐蚀和断裂）。应在检测之前和完成时记录封堵器外观的详细描述。

### K.3.5 测试报告

耐久性报告应包括：

- a) 用于进行测试的器械清单；
- b) 已展开的封堵器构型的描述和尺寸；
- c) 试验尺寸和配置的依据；
- d) 参照封堵器的依据（如果使用）；
- e) 循环速率的依据；
- f) 合格/不合格标准和接受标准的依据；
- g) 试验流体的描述（例如，试验条件下的生物来源或化学成分、温度、黏度、pH和比重）；
- h) 试验装置的说明和规格；
- i) 为完成评估而使用的任何程序的参考或描述，或两者兼有；
- j) 相关试验条件及其合理性清单（如扭转、弯曲、轴向、挤压载荷）；
- k) 记录封堵器的位移或变形；
- l) 试验前和规定的检查间隔时封堵器外观的详细描述和图像；
- m) 评估观察到的损害的重要性；
- n) 封堵器是否符合接受标准；
- o) 关于测试封堵器加速耐久性的总体结论。

### K.3.6 部件疲劳演示试验

结构部件（如框架、锚固部件）的疲劳验证试验应在适当的疲劳载荷条件下进行。组件疲劳验证测试通常通过基于目标可靠性和置信水平的样本量属性测试方法完成。疲劳-断裂方法（见ASTM F3211-17[19]）可用于补充疲劳验证试验。制造商将验证用于部件疲劳试验的试验速率或频率。测试应在代表生理环境的条件中进行，以反映其对疲劳性能的影响。应在检测前确定“失效”的明确定义，并与风险分析确定的特定失效模式一致。

应进行组件检测的应力/应变分析，以证明检测代表体内应力/应变分布。

在完成部件疲劳试验后，应对试样进行详细检查，以确定是否有任何明显异常现象（例如，临界疲劳区

域的微裂纹、腐蚀和断裂)。

## 附录 L (资料性) 成像方案

### L.1 总则

L.1.1 超声心动图（如TTE、TEE、ICE）是常规评估心脏缺陷和封堵器的标准成像方法，适用于研究或监管研究以及临床实践。该评估不仅包括对封堵器结构、位置和功能的评估，还包括对心脏功能的影响。

CT、CMR和血管造影是可提供额外解剖、生理学和血流动力学信息的成像方式。PET是诊断疑似感染性心内膜炎和测量肌代谢或生理学的一种有用的成像技术。

植入前成像（CT、TEE、MRI）可能有助于术前计划。

L.1.2 成像设施应配备已针对评估中的预期应用进行验证的系统。他们还应利用经过专门培训的人员进行必要的评估。

L.1.3 应根据规定的方案进行研究。此外，应在研究前进行研究特定培训，以确保所有相关人员清楚了解方案目标。方案应包括确保采集数据质量的程序。

L.1.4 如适用，特别是在评价主要研究目的的情况下，应使用第三方“核心实验室”评价成像研究。核心实验室的选择应基于其进行这些类型评价的经验以及所选成像模式的特殊专业知识。利用核心实验室可以通过消除中心偏倚、标准化分级技术和提高个体评估质量来改善总体研究质量。申办者和核心实验室之间应签订书面协议，明确双方在临床研究中的责任，并由所有相关方签字和注明日期（见ISO 14155）。

L.1.5 影像学检查应记录并存档以供审查。记录研究后应尽快审查数据，以便尽早发现方案偏离，必要时可进行进一步研究。高水平的可解释性对于无偏倚的数据是必不可少的。成像质量声明应包括成像的受试者百分比（如果不是100%，那是如何选择的），以及图像质量差、不充分或无法解读的百分比。

L.1.6 中心应尽量减少执行所需检查的操作员数量以及使用的不同机器数量。同样，核心实验室应限制评价研究的观察员人数。

L.1.7 对于纵向分析，应使用一致的成像方法和方案在特定时间点进行比较。例如，在任何单个随访时间点，TTE不应混用。同样，在整个研究过程中，采集的方案规定图像应保持一致。

## 附录 M (资料性) 特定测试设计示例

### M.1 总则

制造商应根据风险评估和本文件中规定的要求定义综合测试方法。作为该测试方法的一部分，可能需要进行设计特定的测试，以评估该器械或器械设计所独有的特定风险或失效模式，或这两种模式均有。以下额外的植入物设计特定测试方法可适用（如适用）。然而，这些测试中的许多可能仅适用于某些类型的心脏封堵器，所提供的列表并不详尽，而是旨在提供一些适用测试类型的有用示例。

### M.2 器械移位或脱落阻力

器械移位或脱落阻力评估评价了可植入器械在模拟操作条件下以预期位置、定位和构型保持在目标植入部位的能力。应考虑将器械从目标植入部位移出所需的压力、展开形状的变化、展开尺寸、植入部位特征（例如LAA形态、缺陷直径）和机械性能（例如顺应性）。附录E中规定的压力条件和其他加载条件应视为适用条件。儿科人群检测条件相关建议的指南，参见附录F。

### M.3 径向力

径向力评估评价对周围组织的向外径向力，以提供锚定或止血。应考虑测量最大和最小预期使用直径处的径向力、与临床相关永久变形相关的径向强度以及靶解剖结构后扩张的影响，如适用于封堵器类型（例如自膨式和球囊膨胀式）。

### M.4 机械完整性

机械完整性评估评价预期静态（即急性）机械加载模式下封堵器组件的完整性。应考虑接头、薄膜或织物连接、标记带移位的拉伸试验。该试验与附录K中描述的耐久性试验不同。

### M.5 器械回收

器械可回收性评估评价了器械的可回收功能，以降低由放置、展开顺序或释放导致的非预期结果。应考虑栓塞、过度残余渗漏和易于回收。

### M.6 泄漏

泄漏评估评价了器械根据其预期功能限制流量的能力。应考虑器械在目标解剖结构中的匹配、用于在目标解剖结构中展开器械的输送方法的效果、循环压力和流动条件以及器械组件（例如织物）的渗透性。

### M.7 器械间相互作用

器械间相互作用评估评价了当心脏封堵器邻近其他人工瓣膜植入时（例如邻近人工瓣膜植入的封堵器）器械相互作用的影响。根据展开和器械选择（包括现有假体器械），应考虑相互作用的潜在变异性。应根据可能遇到的器械和器械类型以及最可能存在负面相互作用选择评估。评估结果应指导采取措施以缓解不良相互作用，并告知医生剩余风险。

### M.8 材料性质表征

材料性能评估评价可能影响器械性能的材料特性（如机械、腐蚀性、磁性）。特定材料可能需要进行独特的测试。例如，对于镍钛合金，以下文件中的测试非常有用：YY/T 0641、YY/T 1771、YS/T 1147。

## 附录 N (资料性) 腐蚀评估

### N.1 理由

植入式器械组件的腐蚀会引起或导致器械失效。此外，腐蚀产物（如金属离子释放）可引起生物和组织反应。需进行体外试验以评估腐蚀敏感性。

随着时间的推移，许多类型的腐蚀机制通常可以同时作用于器械。虽然一些腐蚀机制主要与材料性质、表面光洁度和部件的制造有关（例如均匀腐蚀、点蚀、晶间腐蚀），但其他机制与器械设计（例如缝隙腐蚀、电偶腐蚀）或操作条件（例如微动腐蚀、腐蚀疲劳、应力腐蚀开裂）更相关。腐蚀试验的规划、选择、设计和执行应确保识别和评估所有相关腐蚀机制及其相互作用，以评估器械在使用寿命期间的性能。在评估腐蚀试验结果时，非试验部件有助于区分腐蚀损伤和表面光洁度的正常变化。

腐蚀评估通常包括各种方法（例如电化学、金属离子释放）。ASTM、NACE和ISO制定的标准腐蚀试验符合试验方法中规定的技术要求，但可要求对标准腐蚀试验进行修改，以适当解决适用于器械应用的条件。如果在没有规定接受标准的情况下遵循标准，制造商应证明采用的最终接受标准的合理性。

注：见参考文献[44]。

### N.2 简介

以下描述的腐蚀机制通常适用于代表植入器械的材料和条件，尽管其他机制也是可能的。YY/T 0695和YY/T 1772经常使用，分别用于评估点蚀和电偶腐蚀。YY/T 1772通常使用完整器械的耐久性试验，用于评估缝隙腐蚀、微动腐蚀和腐蚀疲劳。

### N.3 点蚀

点蚀是一种局部腐蚀形式。当材料的离散区域失去被动状态并受到腐蚀侵蚀，而大部分表面不受影响时，会发生这种情况。局部腐蚀侵蚀产生小孔（凹点），可能快速穿透材料或提供应力集中部位，并导致失效，或两者兼有。材料的点蚀取决于多种因素，包括但不限于：

- a) 保护性氧化膜的局部化学或机械损伤；
- b) 可能导致钝化膜破裂的环境化学因素，如酸度和高氯浓度；
- c) 保护涂层的局部损坏；
- d) 金属微观结构中存在不均匀性（例如非金属夹杂物）；
- e) 表面处理工艺（如电抛光或钝化）。

注：见参考文献[42]。

器械的点蚀敏感性评估与储存溶液和模拟体内条件均相关。可参考类似器械的既往经验；但是，有必要显示对比器械之间的表面化学成分，因为特定于被分析器械的材料、设计和制造工艺可能会降低或消除对比器械的适用性。例如，镍钛合金的抗点蚀性能对热处理、电抛光和钝化等工艺变量敏感；因此，应表征成品镍钛合金支撑结构的点蚀敏感性。

点蚀可通过电化学方法进行评估，如在YY/T 0695中描述的动电位法。

注：见参考文献[31]。

### N.4 缝隙腐蚀

缝隙腐蚀是一种局部腐蚀形式，发生在材料部分与少量滞留液体接触的区域。简而言之，缝隙中滞留液体有限的传质产生了脱氧区，与其余液体相比，盐和酸浓度增加。这种差异将裂缝内的电化学位转换为更负（惰性更弱）的值，从而导致钝化击穿和主动溶解（腐蚀）开始。

缝隙腐蚀可能由部件的设计或形成引入临界缝隙的沉积物造成。这种腐蚀机制主要（但不限于）发

生在受无源氧化物保护的材料上。

类似器械的文献引用或既往经验可能相关。然而，由于关键裂缝的存在与器械设计密切相关，且材料无源性受特定制造工艺的影响，通用文献可能不适用。比较表面化学物质和裂缝有助于将之前的经验应用于类似器械。可通过使用生理相关溶液（如PBS）对成品器械进行耐久性试验，并在试验完成后检查器械是否存在缝隙腐蚀，从而评估缝隙腐蚀。

#### N.5 电偶腐蚀

电偶（或双金属）腐蚀是一种腐蚀形式，其中一种金属在与另一种金属电接触时优先腐蚀。较负（惰性更弱）金属的强化腐蚀，以及较正（惰性更强）金属的部分或完全阴极保护。

如果器械包含一种以上类型的金属，如带有标记带的支撑结构，制造商应证明设计的抗电偶腐蚀能力。电偶腐蚀的风险应至少通过理论方法解决，如伊文思图和ASTM G82。可采用YY/T 1772中所述的试验方法或同等方法。如果在临床手术期间预期不同材料器械重叠，则应解决电偶腐蚀的可能性。

#### N.6 腐蚀疲劳

腐蚀疲劳可定义为一种材料失效机制，其取决于重复循环应力和化学反应环境的综合作用。例如，光滑表面上的局部腐蚀-变形相互作用在阈值低于线弹性断裂力学估计值时起裂点作用。腐蚀疲劳引起的总损伤通常大于单独作用的机械和化学成分的和。

注：见参考文献[35]。

ASTM F1801描述了医用植入物用标准材料试样的腐蚀疲劳试验。腐蚀疲劳可作为器械耐久性评估的一部分进行评估，或作为支撑结构部件单独设计的腐蚀疲劳试验进行评估。

注：见参考文献[29]。

#### N.7 微动：磨损、腐蚀和疲劳

微动被定义为两个接触的固体表面之间的小振幅振荡运动，通常是切向的。微动磨损是由于微动作用而发生的磨损。微动腐蚀是由于两个表面之间的腐蚀和轻微振荡滑移而导致的接触表面之间界面处的劣化，两个表面之间存在或不存在腐蚀产物碎片的研磨效应。微动疲劳是在微动损伤部位形成裂纹、渐进式裂纹扩展、可能达到完全断裂的过程，发生在伴随微动和波动应力和应变的材料中。微动腐蚀可作为器械耐久性评估的一部分进行评估，或作为支撑结构部件单独设计的微动腐蚀试验进行评估。

注：见ASTM E2789。

#### N.8 疲劳后腐蚀评估

耐久性试验完成后，宜对试样进行详细的微观表面检查，以确定是否存在腐蚀迹象。耐久性试验后进行点蚀试验（即循环极化）评估通常并不比直接评估生产组件的耐腐蚀性更有价值。

对于具有潜在腐蚀模式（如缝隙腐蚀、电偶腐蚀、腐蚀疲劳或微动）的器械，在完成机械疲劳试验后检查器械，以评估是否发生了此类腐蚀。

注：见参考文献[28]。

## 附 录 0 (规范性) 临床前体内评价

### 0.1 总则

基于风险评估和预测临床使用期间的安全性和在某些情况下的性能，体内研究的设计应提供足够数量的动物植入试验心脏封堵器，如果适用，还应提供对照器械或治疗。如果使用对照器械，则干预和病理学家应尽可能设盲。应记录使用的辅助手术（例如，间隔穿刺、缺陷尺寸确定）和辅助器械。

应提供动物模型的依据以及使用替代解剖部位和植入方法的依据。原理应考虑动物模型和预期人类患者人群之间的相似性（例如解剖结构尺寸或形状和凝血参数）。根据心脏封堵器与周围解剖结构的匹配情况，可能需要对动物模型中的解剖结构进行修整。根据动物模型的限制，评价器械尺寸子集可能是可接受的。

本附录中列出的评价不是强制性的或包含所有内容。每项所述评价均包括评估特定问题所需的最少参数。然而，根据具体研究目标或制造商产品声明或两者，其他参数可能相关。可在非无菌条件下对心脏封堵器进行急性检测。临床前体内评价可包括急性和慢性评估，如表N.1所示。急性评估检查了器械系统的术中 and 术后即刻体内安全性和有效性。在研究期间，进入急性评估的所有动物将保持全身麻醉。慢性评估是在心脏封堵器植入术后动物从麻醉中恢复后的某个时间点进行的安全性和有效性评估。这包括体内和尸检评估。这些研究的终点和持续时间应通过风险分析确定。

表 0.1 -评价示例

评估	急性	慢性
有效闭合或残余泄漏或分流	X	X
可用性评估	X	X
器械移位或脱落	X	X
干扰相邻解剖结构	X	X
溶血		X
血栓栓塞并发症或血栓形成器械	X	X
内皮化、组织向内生长或异物反应		X
器械结构完整性	X	X
器械和非器械相关病理学评估	X	X

### 0.2 评价

#### 0.2.1 有效闭合或残余泄漏或分流

应通过荧光透视或超声心动图或两者同时评估和测量残余泄漏或分流，评价有效闭合。应确定泄漏或分流的尺寸和类型。根据特定心脏封堵器的临床适应证，可认为可接受的泄漏或分流程度可能不同；应根据器械的设计意图评估观察到的泄漏或分流。应在多个时间点（例如，急性、慢性）评价残余漏或分流的程度。

#### 0.2.2 可用性评估

可用性评估应评估与参考系统（如适用）相比，心脏封堵器系统的用户界面特征[如操控性、可跟踪性、可推进性、可视性、人体工程学特征、展开可靠性、重新捕获和重新展开能力（如适用）、手术持续时间]和独特特征。应记录使用的辅助手术（例如，间隔穿刺、缺陷尺寸确定）和辅助器械。应使用适当的成像方式在术中或术后进行封堵器功能和器械位置或放置的可视化。应记录所选成像设备的性能特征。可创建适当的半客观定量量表，以评估系统的性能和处理参数。当根据使用说明书使用时，多个独立用户应根据预定义参数对系统处理或性能进行评级。

#### 0.2.3 器械移位或脱落

适当时描述和记录使用成像或其他技术评估器械移位或栓塞。

#### 0.2.4 干扰或损坏相邻解剖结构

对相邻解剖结构（例如冠状动脉、冠状窦、心脏传导系统、自体瓣膜结构、脉管系统、心肌、心外膜）的干扰或损伤应进行适当评估和记录。多时间点的存活期经胸超声心动图有助于排除与器械相关的任何存活期无症状血栓，以及证明心脏收缩性和射血分数。

#### 0.2.5 溶血

至少，为了评估这些器械的溶血潜力，应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、结合珠蛋白和血浆游离血红蛋白。还应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、肝和肾功能。

#### 0.2.6 器械上的血栓栓塞事件或血栓形成

血栓栓塞或组织梗死应根据肉眼可见描述、照片文件和血栓材料或已愈合梗死或两者的组织学描述进行评估。应进行全面的尸检，以大体和显微镜检查显示外周血栓栓塞。血栓栓塞可能源自入路部位、植入部位、相邻心腔、输送系统或心脏封堵器。例如，心脏左侧器械的评估应考虑网状（脑）和肾脏，右侧评估应考虑肺脉管系统和肺各叶采样。

在急性和慢性时间点，应通过适当的成像方式或尸检期间的目视检查（包括照片记录）确定心脏封堵器上血栓形成的特征。应拍摄任何血栓并进行详细描述（如尺寸、形状、附件）。此外，应进行血栓的显微镜评价。

#### 0.2.7 内皮化、组织向内生长或异物反应

至少应使用肉眼和显微镜检查方法以及照片记录描述内皮化、组织向内生长或异物反应的分布和形态。炎症反应的描述也应包括在组织学描述中。

#### 0.2.8 器械结构完整性

器械结构完整性（如断裂、膜撕裂）应进行宏观或微观记录和描述。使用成像设备（如Faxitron、microCT）可能是适当的。如果项目或研究负责人或两者均认为适当，则取出的心脏封堵器和相邻结构的任何未使用部分应保留在适当的固定液中，以便在需要进行额外研究。

#### 0.2.9 器械和非器械相关病理学评估

对上述未描述的器械或手术相关和非器械相关病理学（例如心包积液、糜烂、心律失常）的评估应进行肉眼描述、组织学评价（如适用）和照片记录。

#### 0.2.10 器械相互作用评估

当适当且动物模型适用时（尺寸、几何形状、组织），评价心脏封堵器与相邻植入器械之间的干扰和其他相互作用（例如PVL封堵器与人工瓣膜之间的相互作用）。

**附 录 P**  
**(资料性)**  
**医生和支持人员培训**

如果风险评估需要，制造商应为参与患者围手术期护理的医生和工作人员建立结构化培训计划。培训计划应设计为医生和工作人员提供必要的信息和经验，以便在按照使用说明使用器械时控制与用户相关的风险。项目的内容和范围可以考虑医生和工作人员的经验，以及新手术或器械功能或两者的复杂性，与已建立的系统相关。培训记录应作为医生接受适当培训的证据。

除非有正当理由，培训计划应包括以下内容：

- a) 所有系统组件的描述，包括心脏封堵器和输送系统，以及操作基本原则的总结；
- b) 完整审查使用说明书，包括适应证、患者选择、禁忌证、注意事项、警告、潜在不良事件、术前设置、器械尺寸、植入术和术后患者护理；
- c) 审查植入和随访器械的成像要求，如透视、CT、TTE、MRI和TEE；
- d) 模拟模型中器械和输送系统的上机台面演示；
- e) 在适当模型中使用器械（例如3D打印体模、机器人模拟系统、尸体、动物模型）；
- f) 临床培训（如监察病例）；
- g) 培训记录应作为医生接受适当培训的证据。

## 参 考 文 献

- [1] ISO 12891-1:2015, Retrieval and analysis of surgical implants - Part 1: Retrieval and handling
- [2] ISO 12891-2:2020, Retrieval and analysis of surgical implants - Part 2: Analysis of retrieved surgical implants
- [3] ISO 17327-1, Non-active surgical implants - Implant coating - Part 1: General requirements
- [4] YY/T 0663.1 心血管植入物 血管内器械 第1部分: 血管内假体
- [5] GB 9706.1 医用电气设备 第1部分: 基本安全和基本性能的通用要求
- [6] IEC/TR 62366-2, Medical devices Part 2: Guidance on the application of usability engineering to medical devices
- [7] AAMI TIR42, Evaluation of particulate associated with vascular medical devices
- [8] ASME V&V 10-2019, Standard for Verification and Validation in Computational Solid Mechanics
- [9] ASME V&V 40, Assessing Credibility of Computational Modeling through Verification and Validation: Application to Medical Devices
- [10] ASTM E2789, Standard Guide for Fretting Fatigue Testing
- [11] ASTM F640, Standard Test Methods for Determining Radiopacity for Medical Use
- [12] ASTM F1801, Standard Practice for Corrosion Fatigue Testing of Metallic Implant Materials
- [13] ASTM F2004, Standard test method for transformation temperature of Nickel-Titanium alloys by thermal analysis
- [14] ASTM F2082, Standard Test Method for Determination of Transformation Temperature of Nickel Titanium Shape Memory Alloys by Bend and Free Recovery
- [15] YY/T 0695 小型植入器械腐蚀敏感性的循环动电位极化标准测试方法
- [16] YS/T 1147 超弹性镍钛合金拉伸测试方法
- [17] YY/T 1772 外科植入物 电解液中电偶腐蚀试验方法
- [18] ASTM F3172, Standard Guide for Design Verification Device Size and Sample Size Selection for Endovascular Devices
- [19] ASTM F3211, Standard Guide for Fatigue-to-Fracture (FtF) Methodology for Cardiovascular Medical Devices
- [20] ASTM G82, Standard Guide for Development and Use of a Galvanic Series for Predicting Galvanic Corrosion Performance
- [21] AKINS C.W., MILLER D.C., TURINA M.I. et al, Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008, 135 (4) pp. 732-738
- [22] AKOSAHKWAME O. et al., Left Atrial Appendage Contractile Function in Atrial Fibrillation, *Chest* 1995; 107:690-96
- [23] BAIM D. S. et al., Medical device development: managing conflicts of interest encountered by physicians. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2007, 69 pp. 655-664
- [24] BAUMGARTNER H., BUDTS W., CHESSA M., DEANFIELD J., EICKEN A., HOLM J. et al., Recommendations for organization of care for adults with congenital heart disease and for training in the subspecialty of 'Grown-up Congenital Heart Disease' in Europe: a position paper of the Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2014, 35(11) pp. 686-690
- [25] CASTANEDA A. R., et al., *Cardiac Surgery of the Neonate and Infant.* WB Saunders, 1994
- [26] CHESSA M., BAUMGARTNER H., MICHEL-BEHNKE I., BERGER F., BUDTS W., EICKEN A. et al., ESC Working Group Position Paper: Transcatheter adult congenital heart disease intervention: organization of care-recommendations from a Joint Working Group of the European Society of Cardiology (ESC), European Association of Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC),

and the European Association of Percutaneous Cardiac Intervention (EAPCI), *Eur. Heart J.* 2018, 40(13) pp. 1043-1048

- [27] DESIMONE CV PRAKRITI BG, TRI J, SYED F, SM AN, ASIRVATHAM SJ. A Review Of The Relevant Embryology, Pathohistology, And Anatomy Of The Left Atrial Appendage For The Invasive Cardiac Electrophysiologist., *J Atr Fibrillation*. 2015; 8(2): 1129, Published 2015 Aug 31.
- [28] FDA Guidance for industry and Food and Drug Administration Staff - Select Updates for Non-Clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems, 2015.
- [29] GANGLOFF R.P., "Environmental Cracking - Corrosion Fatigue", Chapter 18 in "Corrosion Tests and Standards - Application and interpretation" 2nd edition, R, Baboian (editor) ASTM International (2005).
- [30] GLIKSON M., WOLEF R., HINDRICKS G., MANDROLA CAMM A. J., LIP G. Y., FAUCHIER L., BETTS T. R., LEWALTER T., SAW J., TZIKAS A. 2019, EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion—an update, *EuroIntervention: journal of EuroPCR* in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.
- [31] KELLY R.G. "Pitting", Chapter 18 in *Corrosion Tests and Standards—Application and Interpretation*, 2nd edition, R. Baboian (editor) ASTM International (2005).
- [32] KIRCHHOF P., BENUSSI S., KOTECHA D., AHLSSON A., ATAR D., CASADEI B., et al., 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC: endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur. Heart J.* 2016, 37 pp. 2893-2962
- [33] Lo B., FIELD M. J., eds. *Conflicts of interest in biomedical research*. In: *Conflict of Interest in Medical Research, Education and Practice*, The National Academies Press, Washington, DC, 2009, pp. 97-121.
- [34] Lock J.E. et al., Transcatheter Closure of Atrial Septal Defects, *Circulation*. 1989, 79(5) pp, 1091-109
- [35] MAGNIN T, "Corrosion Fatigue Mechanisms in Metallic Materials", Chapter 13 in *Corrosion Mechanisms in Theory and Practice*, 2nd edition, P. Marcus (editor), Marcel Dekker (2002).
- [36] MEHRAN R., RAO S.V., BHATT D.L., GIBSON G.M., CAIXETA A., EIKELBOOM J. et al., Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium, *Circulation*, 2011, 123 pp. 2736-2747
- [37] MEIER B., BLAAUW Y., KHATTAB A. A., LEWALTER T., SIEVERT H., TONDO C. et al., EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion, *EuroIntervention*, 2015, 10(9) pp. 1109-1125
- [38] NIHOYANNOPOULOS P., FOX K., FRASER A., PINTO F., EAE laboratory standards and accreditation. *Eur. J., Echocardiogr.* 2007, 8(1) pp. 80-87
- [39] NISHIMURA RA., OTTO C.M., BONOW R.O., CARABELLO B.A., ERWIN J.P., FLEISHER L.A. et al., 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017, 70(2) pp. 252-289
- [40] POPESCU B.A., STEFANIDIS A., NIHOYANNOPOULOS P., FOX K.F., RAY S., CARDIM N. et al., Updated standards and processes for accreditation of echocardiographic laboratories from The European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal—Cardiovascular Imaging*, 2014, 15(7) pp. 717-727

- [41] QASEEM A., WILT T.J., Disclosure of Interests and Management of Conflicts of Interest in Clinical Guidelines and Guidance Statements: Methods From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2019, 171(5) pp, 354–361
- [42] ROBERGE P.R., *Corrosion Engineering Principles and Practices*, 1st ed. The McGraw-Hill Companies. 2008, pp. 156–157 (reformat as necessary)
- [43] SCHWARTZ R.S. Left Atrial Appendage Obliteration: Mechanisms of Healing and Intracardiac Integration, et al, *Am Coll Cardiol Intv* 2010; 3:870–7.
- [44] SILVERMAN D.C. "Types of Data", Chapter 2 in *Corrosion Tests and Standards - Application and Interpretation*, 2nd edition, R. Baboian (editor) ASTM International (2005).
- [45] SSG-46 WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation, Specific Safety Guide*, 2018
- [46] STOUT K.K., DANIELS C.J., ABOULHOSN J.A., BOZKURT B., BROBERG G.S., COLMAN J.M., CRUMB S.R., DEARANI J.A., FULLER S., GURVITZ M., KHAIRY P. 2019., 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(12), pp. e81–e192.
- [47] TZIKAS A., HOLMES J.D., GAFOOR S., RUIZ C.E., BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C., DIENER H.C., CAPPATO R., KAR S., LEE R.J., BYRNE R.A., IBRAHIM R., 2016. Percutaneous left atrial appendage occlusion: the Munich consensus document on definitions, endpoints and data collection requirements for clinical studies. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 12(1), pp. 103–111.
- [48] VAN PRAAGH R, GEVA T, KREUTZER J, *Ventricular Septal Defects: How Shall we Describe, Name and Classify them?* *J Am Coll Cardiol* 14(5), 1989; 1289–1299.
- [49] YOGANATHAN A.P. et al., A new paradigm for obtaining marketing approval for pediatric-sized prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013, 146 pp. 879–886.
- [50] ISO/IEC 17025, *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories*
- [51] *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th edition. ISBN 0-7216-9556-6; edited by Richard E Behrman, Robert MKliegman, Hal B. Jenson, 2004.
- [52] *Echocardiography in the Assessment of Left Atrial Pressure After Pediatric Heart Surgery: A Comparison Study With Measurements Obtained From Left Atrial Catheter*, Marc Figueras-Coll, MD, Joan Sanchez-de-Toledo, MD, PhD, Ferran Gran, MD, Raul Abella, MD, Santiago Perez-Hoyos, and Ferran Rosés, MD, *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery* 2015, Vol. 6(3) 438–442.
- [53] *Cardiology in the Young - Agarwal A, Lam S, Li H, Gorla SR, Sasaki N, Rusconi PG, Swaminathan S.* (2018), Association of left atrial pressure with left atrial volume and N-terminal prohormone brain natriuretic peptide in children with cardiomyopathy. *Cardiology in the Young* 28: 1333–1337 doi 10.1017/S1047951118001312 Received: 2 May 2018 Revised: 4 June 2018 Accepted: 24 June 2018 First published online: 31 July 2018.
- [54] *Relation of Right Atrial Volume, Systemic Venous Dimensions, and Flow Patterns to Right Atrial Pressure in Infants and Children.* Shivani G. Patel, MD, Peter Woolman, MD, Ling Li, MD, PhD, Mary Craft, RDCS, David A, Danford, MD, and Shelby Kutty, MD, PhD, *MHCM, Pediatr Cardiol* (2016) 37:558–567 DOI:10.1007/s00246-015-1315-1.
- [55] *Right Ventricular Volume Characteristics in Ventricular Septal Defect.* THOMAS P. GRAHAM JR., M.D., GERALD F. ATWOOD, M.D., ROBERT J. BOUCEK, JR., M.D., DYKES CORDELL, M.D., AND ROBERT C. BOERTH, M.D., *AHA Journals* pg 800 *Circulation* VOL 54, No 5, NOVEMBER 1976.

- [56] Normal Pressure and Vascular Resistance Values in Davidson CJ, Bonow RO: Braunwald's Heart Disease: Chapter 19 "Haemodynamic Data" page 373-384, table 19-3, Tenth Edition, Elsevier 2015.
- [57] Measurement of Left Atrial Pressure is a Good Predictor of Freedom From Atrial Fibrillation. Bergau, L., Vollmann, D.; Luthje, Lars; Sohns, Jan Marti; Seegers, Joachim; Sohns, Christian; Zabel, Markus. Indian Pacing Electrophysiol J. 2014 Jul 15;14(4):181-93: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25057219/>
- [58] Indilan Pacing and Electrophysiology 2014, Yoshida K: Left Atrial Pressure and Dominant Frequency of Atrial Fibrillation in Humans, Table 1, Heart Rhythm 2011, an Braunwald p. 375.