



中华人民共和国医药行业标准

YY 0500—2004/ISO 7198:1998

心血管植入物 人工血管

Cardiovascular implants—Tubular vascular prostheses

(ISO 7198:1998, IDT)

2004-11-08 发布

2005-11-01 实施

国家食品药品监督管理局 发布

前 言

本标准等同采用 ISO 7198:1998《心血管植入物——人工血管》。

本标准由国家食品药品监督管理局提出。

本标准由国家食品药品监督管理局中检所医疗器械质量监督检验中心归口。

本标准起草单位：国家食品药品监督管理局中检所医疗器械质量监督检验中心。

本标准主要起草人：汤京龙、王建宇、陈亮、陆颂芳、奚廷斐。

心血管植入物 人工血管

1 范围

1.1 本标准规定了无菌人工血管的测试方法、包装、标志及术语要求,无菌人工血管是指可以置换、旁路移植或分流人体血管系统任一部分的人工血管。

本标准所指的人工血管可以完全或部分是由生物材料、合成编织型材料、合成非编织型材料制成的。此外,在标准中也对组合型人工血管和混合型人工血管的特征区别作出了说明。本标准还规定了人工血管原材料的名称和结构以及人工血管长度和直径的名称。本标准对人工血管原材料及成品的生物学要求,参考了 GB/T 16886 的规定。

本标准规定了人工血管各项机械力学性能的名称。而且在本标准中还列出了部分制造者对人工血管几何形状和机械力学性能的测试测量方法。本标准还提到了人工血管的灭菌方法,并对产品的包装和标志做出了规定。在本标准中还列出了关于人工血管一些常用术语的定义。

1.2 本标准并没有全部列出人工血管所有的性能指标或几何形状,但本标准所列出的对样品的检测方法,可以验证制造者所提供的标示性能指标是否在可以接受的范围内。不过,并不能因此而认为在本标准中所推荐的方法可以组成一套完整的人工血管测试方法。

1.3 本标准所列出的测试方法、结果及其他信息只适用于负责制定外科植入物规章的国家权威机构的要求。

本标准不适用于由人类捐赠的血管如冷冻人工血管。也不适用于各类补片、垫片和支架。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过本标准的引用而成为本标准的条款。凡是注日期的引用文件,其随后所有的修改单(不包括勘误的内容)或修订版均不适用于本标准。然而,鼓励根据本标准达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件,其最新版本适用于本标准。

GB/T 2828.1—2003 计数抽样检验程序 第1部分:按接受质量限(AQL)检索的逐批检验抽样计划(ISO 2859-1:1989, IDT)

GB/T 7742—1987 纺织品 膨胀强度和胀破扩张度的测定 弹性膜片法(eqv ISO 2960:1974)

GB/T 16886.1—2001 医疗器械的生物学评价 第1部分:评价与试验(idt ISO 10993:1997)

YY/T 0297—1997 医疗器械临床调查(idt ISO 14155:1996)

ASTM D 76:1993 纺织品测试仪器规范

ASTM D 123:1994 纺织品相关术语

ISO 472:1988 塑料——词汇

ISO 2076:1989 纺织品——人造纤维——通用名称

ISO 2859-2:1985 计数抽样检验程序——第1部分:按限定质量限检索的单批检验抽样计划

ISO 5081:1977 纺织品——机织物——断裂强度和断裂伸长率的测定(条样法)

ISO 5084:1977 纺织品——机织物和编织物厚度的测量(除了纺织覆盖物)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

3.1

同种异体血管 allograft

人工血管的材料是由同种的其他动物的组织上取下的。

同种异体的 alloplast

3.2

分叉 bifurcation

人工血管主干与分支的交会。

3.3

生物材料 biological material

来源于动物或植物的材料,这些材料可以经过某些化学工艺的处理或改性,但绝对不包括任何以石化产品及其残留物为来源的材料。

3.4

生物稳定性 biostability

移植到活体组织内后,材料保持其物理化学稳定性的能力。

3.5

涂层 coating

涂敷或浸渍于人工血管基底层材料,它可以是除活细胞之外的其他任何有机或无机材料。

注:此涂层可以是永久性的,也可以是暂时性的;既可以在人工血管的内表面,也可以在人工血管的外表面;还可以灌注(进)人工血管的基底层。

3.6

顺应性 compliance

在一定频率的舒张收缩压下,人工血管径向弹性扩张和收缩的能力。

3.7

血管组件 component

在制造过程中使用的各种组件,不管它是否可以永久的作为人工血管最终组件。

3.8

组合人工血管 composite prosthesis

血管假体段的构成或制造血管段的材料的构成有所不同的人工血管。

例:人工血管的近端是折叠型的编织纤维,远端是乙醛处理的动物人工血管。

3.9

复合人工血管 compound prosthesis

构成人工血管壁的材料不是单一的,而是由不止一种的材料组成。

3.10

构型 configuration

血管的几何构型。

例:直线型、分叉型、锥型。

3.11

构成 construction

人工血管是由何种类型的材料构成的。

例:编织织物、机织织物、无纺布、可扩张聚合物。

3.12

折皱 crimp

血管上的可以被拉长抚平的折皱,主要用于减少血管的扭结弯曲。

3.13

纤丝 fibril

连接一个或多个节点之间的细微纤维丝。

3.14

受体 host

移植物的接受者。

3.15

可移植状态 implantable state

制造商说明书列出的移植前人工血管(或者是移植前血管材料)应符合的消毒及准备过程。

注:准备过程不包括血管的预凝血,但包括各种推荐的清洗及浸渍。

3.16

整体水渗透量 integral water permeability

在规定的的时间和压力下,通过整个血管壁的洁净且滤过后的液体(其粘度接近于水)体积。

3.17

泄漏量 leakage

在规定的的时间和压力下,通过水密性血管管壁缝隙流出的洁净且滤过后的液体(其粘度接近于水)体积。

注1:泄漏的液体既可从一连续血管的管壁上缺陷处流出,也可从不同构成血管的连接处流出。

注2:泄漏量与孔隙不同。

3.18

节点 node

在人工血管材料中纤维起始或汇集的固化区域。

3.19

孔隙 porosity

对血管中孔隙体积与血管体积(包括孔隙体积)比例的评估。

注1:孔隙可以用孔隙体积占血管总体积的比率来表示,也可用节点间平均距离或平均孔径来表示。

注2:孔隙与泄漏量和水渗透量不同。

3.20

预凝 preclotting

将血液或血块渗入并凝结于人工血管的管腔孔隙或接缝处,达到减少渗透量的目的。

3.21

主要成分 primary component

为了提高人工血管的性能,而加入血管的物质。

3.22

假体 prostheses

用于替代任何组织缺陷的装置。

3.23

残余材料 residual material

在制造人工血管过程中加入,但其后被除去或虽然继续存在于血管中但对最终产品的性能却无任何影响的物质。

3.24

次要成分 secondary component

存在于人工血管的最终产品中,但并不直接影响血管性能的物质。

3.25

血管基质 substrate prosthesis

与涂层相对应的人工血管基质物。

3.26

合成材料 synthetic material

通过物理或化学方法制造并(或)聚合而成的物质,但其原材料是非生物源的。

注:由石化产物(如汽油、石油)通过化学改性而制成的材料,应属于合成材料。

3.27

合成非编织型人工血管 synthetic nontextile prosthesis

没有经过编织过程而制成的人工血管。

例:如由热塑性聚合物制成的人工血管。

3.28

合成编织型人工血管 synthetic textile prosthesis

由合成纤维通过纺织制造方法制作的人工血管。

例:如由合成纤维通过编织、机织制成的人工血管。

3.29

有效长度 usable length

在固定的力作用下,在移植过程中可以利用的血管的长度。

注:对某些血管来讲,此一固定的力可以为零。

3.30

人工血管 vascular prosthesis

用来置换血管、在血管间旁路移植或形成分流的假体。

3.31

绒面 velour

表面有开口、圈环或绒毛的纺织品。

3.32

缝隙 void

人工血管壁上的空隙部分。

注:编织或机织结构的人工血管上,纤维间的缝隙。

3.33

水渗透压 water entry pressure

使水从人工血管内壁渗透到人工血管外壁所需的压力。

3.34

水渗透量 water permeability

在规定的的时间和压强下,通过单位面积血管管壁渗透出的洁净且滤过的液体(其粘度接近于水)的体积。

注1:水渗透量的单位一般为 $\text{mL} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$,压强一般设为 16 kPa(120 mmHg)。

注2:水渗透量与孔隙有区别。

3.35

异种移植物 xenograft

移植材料采用的是由不同种的动物组织做成的。

4 通用要求

下面要求适用于各种人工血管,但不适用于组织工程血管。

4.1 构型与尺寸设计

人工血管的尺寸是根据它的几何形状来划分的,如直线形、分叉形、锥形的。

注:一些人工血管可以被制造以用于特殊用途,比如腋双股人工血管。应当按照特定临床用途设计,而不可认为此类血管为分叉形的。

4.1.1 标准直线形人工血管

标准直线形人工血管应当标明以下尺寸:

- a) 标示内径,单位为毫米(mm);
- b) 标示扩张内径,单位为毫米(mm),在至少 16 kPa(120 mmHg)扩张压力下,内径的变化是否超过 10%(参照 5.6);
- c) 最小有效长度,单位为厘米(cm)。

4.1.2 标准分叉形人工血管

标准分叉形人工血管的尺寸应当标注标示内径和它的主管和支管的总的最小有效长度,单位为厘米(cm),如果需要,标示扩张内径也应被标出[参照 4.1.1b)]。

4.1.3 标准锥形人工血管

标准锥形人工血管的尺寸应当标明各标示末端内径以及最小有效长度,单位为厘米(cm)。如果需要,标示扩张内径也应被标出[参照 4.1.1b)]。

4.1.4 其他构型

对于其他构型(例如腋动脉至双侧股动脉人工血管)的人工血管,如果需要,应该被标明基本长度、标示内径和标示扩张内径,单位为毫米(mm)或厘米(cm)。

4.2 特定临床用途标注

特定临床用途的标注应当按照下面各项中的一个或多个标注:

- a) 胸主动脉和/或胸腹主动脉;
- b) 腹主动脉和/或腹主动脉-髂动脉,和/或腹主动脉-股动脉;
- c) 外周动脉,包括解剖结构之外的人造动脉(如:腋-股动脉);
- d) 冠状动脉;
- e) 血管通路中的动-静脉分流;
- f) 其他特殊用途的血管。

4.3 材料与结构

4.3.1 分类

人工血管的分类应该按照下列之一予以标示:

- a) 合成纺织材料(如:编织物,机织物);
- b) 合成无纺材料(如:挤压成形聚合物,可塑聚合物);
- c) 生物材料(如:同种异体移植物,异种移植物);
- d) 复合人工血管;
- e) 组合人工血管。

4.3.2 术语

4.3.2.1 合成材料

合成材料可按以下描述:

- a) 按照 ISO 472 或 ISO 2076 标准规定的通用的化学名称;
- b) 任何化学处理或改性方法。

4.3.2.2 生物衍生材料

生物衍生材料可按照下列的信息描述:

- a) 用形容词的形式描述作为供方动物种类的材料来源;
- b) 生物组织的类型和部位(如脐带静脉,颈动脉),或材料的种类(如胶原,白蛋白);
- c) 任何化学处理或改性方法;
- d) 任何生物材料的特别性能(如交联度),一般要求由制造商提供。

4.3.2.3 涂层

对于涂层,应当决定它的涂层量,耐久性,均匀性。

涂层可按照以下要求描述,比较适合:

- a) 合成材料的术语参照 4.3.2.1;
- b) 生物衍生材料的术语参照 4.3.2.2。

4.3.2.4 保存液

保存液应当按照以下要求描述:

- a) 物质的类别和化学名称;
- b) 可能有毒物质的性质和类型。

注:应当注意国际和国内对有毒材料允许的最大使用水平的要求不同。

4.3.2.5 残留化学物质

注:残留化学物质是指处理和贮存过程中使用过的液体及其衍生物,这些物质在植入状态时可以从人工血管中释放出来。

残留化学物质可以根据其化学名称来形容,否则可用其一般化学性质来描述。

4.4 生物相容性和生物稳定性

4.4.1 生物相容性

应根据 GB/T 16886.1 的原理和方法,对用于制造人工血管的材料进行生物相容性的评价,样品可以是人工血管成品的一部分或全部。如需要时,可由人工血管制造商提供详细的检测方法和结果。

当原材料或制造工艺发生显著改变时,应对生物相容性进行重新评价。

4.4.2 生物稳定性

按照人工血管的设计要求,以及它本身是作为一种长期植入物而使用,所以要求人工血管在植入活体组织一段时间后其物理和化学性能应保持在最低水平之上。样品可以是人工血管成品的一部分或全部。如需要时,可由人工血管制造商提供详细的检测方法和结果,包括:

- a) 用于相同适应症的材料耐久性;
- b) 人工血管的预期使用寿命(此寿命必须考虑到同用途的其他种类人工血管或其他形式处理方法对人工血管性能及临床功效的影响);
- c) 对于预期的适应症是否有其他种类人工血管或其他形式治疗方法可以选用。

对这些因素的考虑,在一些情况下,应在风险-收益分析表中说明。

4.5 无菌特性

所提供的人工血管应是无菌的。

注:对于从动物(包括人体)上取下的人工血管,极易引起易传染物质的传染,因此,选择灭菌工艺时,需特别注意其对血管组织的影响。

4.6 产品信息和说明书

每一个内包装和外包装都应提供人工血管的使用说明并且其使用说明的内容应是一致的。说明书应包含以下内容:

凝,和/或植入技术;

- d) 如果需要的话,在明显位置标注“已灭菌,不能再灭菌,一次使用”;
- e) 如果需要的话,注明二次灭菌信息;
- f) 如果需要的话,列出添加剂和/或可滤出物的说明;
- g) 如果需要的话,写明推荐的保存方法;
- h) 列出相关出版物的日期及参考文献,文献如果被修改需指出。

4.7 包装

4.7.1 内包装

每一个人工血管应包装在一个能防压的内包装中。内包装设计应符合一旦打开极易于看出内容物的要求。

对于人工血管的灭菌,内包装应当设计成可以保持在正常的操作、运输和保存条件下的灭菌效果,并利于内容物在无菌条件下的取出使用。

4.7.2 外包装

每一个内包装应包装在一个外包装中。外包装的设计应使其能够保护内包装,防止其由于贮存而引起的损坏。

4.7.3 运输包装

每一个外包装或一定量的外包装(不必是同一种类型),可以包装在一个外包装中,此外包装设计可以保护在正常条件下搬移、运送和储存假体。

4.8 标识

4.8.1 包装标签

每一个假体都应有一个标签在容器上。标签上至少应有以下信息:

- a) 制造商的名称、地址、和/或商标;
- b) 假体材料的结构和类型(见 4.3);
注:本项的意图是为了描述这个假体,不必要给出太多细节(如:异体移植猪血管,合成聚酯血管)。
- c) 血管构型(见 4.1)。可用符号代替文字(如:“|”代表直形,“Y”代表分叉形,“T”代表腋-股动脉);
- d) 标示有效长度(见 5.4);
- e) 标示内径(见 5.5);
- f) 如有必要,标示扩张内径(见 5.6);
- g) 如有必要,孔隙、水渗透量、整体水渗漏性/泄漏量、泄漏量、水渗透压(见 5.2);
- h) 如有必要,在显著位置标明“已灭菌,不能再次灭菌,一次使用”,或同义的短语或标记(见 4.5);
- i) 生产批号;
- j) 灭菌批号;
注:如果生产批号(i)和灭菌批号(j)可追溯至相同产品信息,则只需列出其中之一。
- k) 灭菌日期和/或失效期;
- l) 对已灭菌的假体,应标注警示“如包装被打开或有破损严禁使用”;
- m) 如有必要,列出制造商建议的保存方法;
- n) 内包装中所有保存液的化学性质,应有有害警告;
- o) 如有需要,列出关于预凝的要求和限制。

4.8.2 记录标签

每一个假体都应有至少三份记录标签以记录接受植入假体病人的情况。登记表格应包含以下信息:

- a) 制造商的名称和地址;
- b) 产品名称;
- c) 生产批号和/或灭菌批号;
- d) 规格或型号(制造商的产品号)。

4.9 检测报告

注:某些试验不一定需要实验报告。

4.9.1 通则

如需要时,进行检测时,检测方法和结果应按照检测报告的形式填写。

一份检测报告至少应提供以下信息:

- a) 制造商或经销商的性能要求;
- b) 检测地点和日期;
- c) 样品批号;
- d) 制造商和发行人的说明书;
- e) 检测结果;
- f) 对于国际标准指定的检测方法依从或不依从的声明。

注:虽然公认克是一个质量单位,但在国际标准中,克有时也被用来代表力。

4.9.2 补充信息

除了检测报告,下面的信息也要记录:

- a) 制造材料,参照 4.3;
- b) 人工血管结构类型和构型;
- c) 人工血管的尺寸,参照 4.1,4.1.2,4.1.3,4.1.4;
- d) 应当指出每一个人工血管样品是否进行灭菌处理,如果需要,列出使用的灭菌方法;
- e) 检测方法,参照本标准的相关条款;
- f) 检测人工血管时的环境控制条件,包括环境控制指标的均值和公差;
- g) 样品的数量和每个样品的检测结果;
- h) 检测最小值和最大值。

5 人工血管技术要求

注:建议根据表 1 列出的实验,进行型式检测、质量控制检测及逐个检查。

以上列出的各项指标,并不一定适用于各种不同设计人工血管。请参考第 8 章中的“注”。

需提出正当理由证明为何没有进行在型式检验中所规定的项目。

在本标准中,不可能充分考虑到将来出现的新技术。但利用新技术制成的新型人工血管也应符合本标准列出的上述测试项目的规定。同时对利用新技术制成的新型人工血管而言,还应增加检测其他必须的性能指标,来反应其特性。另外,在选择试验时应该考虑人工血管的失效方式以及其对人工血管其他性能的影响。对于复合型人工血管来讲,可以选择本标准列出的试验对人工血管中某一组分进行测试,但同时也必须对整个血管进行测试。此外,如果混合型血管中含有可降解的组分,对不可降解组分也必须与整个血管一样,进行各项测试。

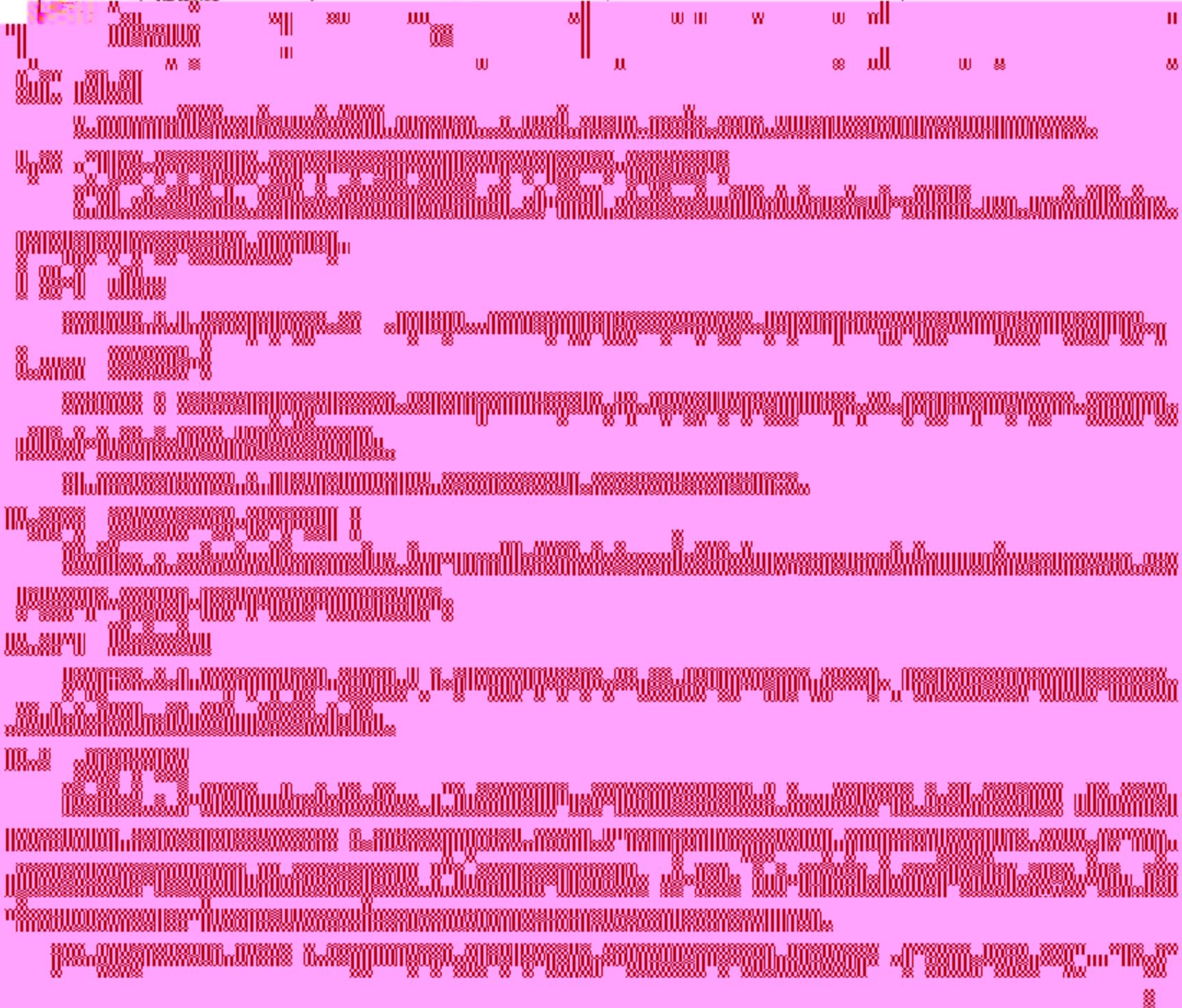
对合成型人工血管来讲,人工血管的各个部分都必须进行测试。此外,各个部分的连接部必须符合本标准中 5.2.3 泄漏量及连接部断裂力的规定。

当人工血管的原材料、构成、构型、应用范围或加工工艺变化时,必须对各项性能重新进行检测。

除非由于人工血管的设计不同而必须采用其他方法代替时,一般需采用本标准中规定的方法进行试验。而选择的替代方法必须由相应的人工血管制造商验证并公布。

表 1 实验选择表

试验项目	型式检测	质量控制检测	逐个检查
外观	×		×
孔隙	选择适当的试验	选择适当的试验	选择适当的试验
水渗透量			
整体水渗透性/泄漏量			
泄漏量			
水渗透压			
反复穿刺后残余强度	×		
拉伸强度	×	选择适当的试验	
破裂强度	×		
有效长度	×		
内径	×	×	
扩张内径	×		
壁厚	×		
牵拉强度	×		



讲,单向破裂与各向破裂时,血管的应力/应变关系有很大不同。

当人工血管在临床上被设计用于血管通路时,需要测量血管的反复穿刺后残余强度。制造商应提供反复穿刺后残余强度的测试值。

按照 8.3.4 规定的方法,检测人工血管的反复穿刺后残余强度;制造商应说明为何选择某种方法进行测试。

5.4 有效长度

人工血管的有效长度必须标示并测定。按照 8.4 规定的方法,测量人工血管的有效长度,要求其值应不小于制造商规定的标称值。

5.5 内径

按照 8.5 规定的方法,检测人工血管的内径;制造商应确定何种方法为最终仲裁法。根据人工血管的大小,其内径的误差范围如下所示。

当人工血管内径的标示值 ≤ 10 mm 时,其内径应为标示值 ± 0.5 mm;

当人工血管内径的标示值 > 10 mm, ≤ 20 mm 时,其内径应为标示值 ± 1.0 mm;

当人工血管内径的标示值 > 20 mm 时,其内径应为标示值 $\pm 5\%$ 。

5.6 扩张内径

按照 8.6 规定的方法,检测人工血管的扩张内径;当血管扩张内径超过其内径的 10% 时,制造商必须给出扩张内径的标称值。

5.7 壁厚

按照 8.7 规定的方法,检测人工血管的壁厚。要求其值应在制造商规定的误差范围内。

5.8 牵拉强度

按照 8.8 规定的方法,检测人工血管的缝线牵拉强度。要求其值应在制造商规定的误差范围内。

5.9 扭结直径/半径

制造商必须测定并给出人工血管扭结直径/半径,其试验方法可根据 8.9 操作。

注:此测试并不适用于所有人工血管(如管壁折皱的织物型血管)。

5.10 顺应性

按照 8.10 规定的方法,检测人工血管的顺应性。

6 临床前体内评价及临床评价

当通过体外测试时,不能充分评价血管的安全性、有效性及稳定性时,需要对血管进行临床前体内评价及临床评价。

注:对于有创新的产品或有特殊性质的产品(包括在临床上有新应用时),必须进行更进一步的测试,包括风险-收益分析和设计评估。

6.1 临床前体内评价

临床前体内评价的目的是评价血管假体在植入受体后,组织对假体的排斥反应,以及移植期间假体材料结构(包括涂层)的物理、化学和生物性质发生的变化。本测试并不能说明人工血管的长期品质变化。

如果不能提供短期试验结果的有效证明,每种型号的人工血管必须植入试验动物的相应血管位置或对照位置,实验动物数不能少于 6 只,每只实验动物的移植期不能少于 20 周。如果试验中没有对照组进行对比,在试验中应多收集一些可对比的资料。在试验过程中每种血管假体各项性能必须采用适当的方法及仪器(如血管造影术、多普勒)进行监测及记录。在试验中,如果某只试验动物的血管假体通畅性有下降,本动物并不需要被排除出试验组,依然可以用于评价假体的组织排异反应及其他性能。所有试验组及对照组动物,包括最终分析时没有计入的试验动物,均需记录并报告。

在没有提供任何证明的情况下,最好不要在与血管来源同种的动物身上进行临床前体内评价。

根据 9.1.2 临床前体内评价协议所规定的条款,人工血管必须能够体现出它适合于应用在预计植入的位置。

可按照 9.1 规定的方法进行临床前体内评价试验,也可采用由制造商提供的有效的替代试验方法。临床前体内评价试验的方案设计必须经过合理性分析,尤其是对试验协议、测试方法及数据分析等。应对测试目的进行充分的考虑。

6.2 临床评价

临床评价是指人工血管在临床应用后,对其安全性和有效性进行的短期(少于 1 年)评价。本测试并不能说明人工血管的长期品质变化。

应该根据 YY/T 0297 或其他等效标准的原理,在产品推向市场前,对每种新型人工血管或在临床上有新应用的人工血管进行调查。当其性能均可以满足本标准第 4 章、第 5 章及 6.1 规定时,才能进行临床试验。

注 1: 实际上用于腹主动脉的人工血管的实验结果,在临床试验时,也可用于胸主动脉。

临床评价机构应不少于 3 个。每个机构用于植入的同一种类型人工血管数量应不少于 10 个。对同一型号的人工血管来讲,在临床试验上选用的试验样品应包括直径最小的血管假体以及在实际应用中使用直径最广泛的血管假体(参照注)。

对不经常使用的人工血管来讲,临床评价的病例数可以适当减少,但临床评价机构应不少于 3 个。而且还需提供选取的病例数的合理性分析。

注 2: 当一个已经在市场有销售的人工血管开发出新的直径时,即使它仍然用于人体相同的部位,对新直径的人工血管还必须进行进一步临床评价。

注 3: 对复合型人工血管而言,当其由一可吸收的生物材料层和一通用材料(如编织物、机织物等)组成时,其同一型号的人工血管中直径最小的血管可不用选入临床评价试验中,而以相同直径的基底层材料组成的人工血管代替。

每例病人的临床试验需不少于 12 个月。在试验过程中,如果某个病人的血管性能有下降,本例病人并不需要被排除出试验组,依然可以用于评价血管假体的功能。所有试验组及对照组病例,包括最终分析时没有计入的病例,均需记录并报告。

注 4: 建议临床试验至少维持 24 个月。

注 5: 当将一可吸收的生物材料组分加入到一市场上已应用的人工血管中制成一种新的复合型人工血管时,或者一市场上已应用的人工血管的基质有变化时,建议进一步的临床试验应为 6 个月。

临床试验应提供关于人工血管的安全性和有效性的客观数据。所有数据的收集和分析,必须采用现今被广泛应用的数理统计方法。必须提供试验组、测试方法、所采用统计分析方法的合理性证明。

根据 9.2 的规定,收集、分析并记录人工血管临床试验的数据,也可采用由制造商提供的有效的替代试验方法。

临床评价试验设计必须经过合理性分析,包括试验数量、试验协议、测试方法及数据分析、统计方法等。应对其充分的考虑。

7 抽样方案

抽样方案是为了保证通过试验所取得的各个参数有足够的代表性,因此,随着时代的发展,应采用相应的抽样方案。

7.1 型式检验时的抽样方案

所选的人工血管的设计结构应该能够充分的代表待测的人工血管。要求最少从任意 3 批待测样品中任意抽取 3 个样品。

7.2 质量控制时的抽样方案

7.2.1 随机抽样

当采用单一工艺或非连续工艺制造一人工血管时(如只用某种工艺加工一批产品时),应从每批产品中随机抽样。

7.2.2 周期抽样

当采用同一工艺制造人工血管时,即在相当长的一段时间内,每批产品的设计制造加工过程相同时,应按照固定的周期,从此周期内生产的产品中随机抽样。

7.2.3 抽样数量

根据 GB 2828.1—2003、ISO 2859-2:1985 的 AOQL 水平和每批产品的数量来决定随机抽样的数量。(参照注)。

注 1: 当可以替换时,建议以 AQL 水平取代 AOQL 水平。

注 2: 如果制造商能够提供数据证明其抽样方案的合理性,则可以根据制造商的抽样方案的抽样数量抽取。

8 人工血管的测试方法

注 1: 不是每种测试方法均适合于所有的人工血管。下面所给出的代码将作为指导哪种方法对哪种血管是合适的。

A——所有形式的人工血管;

B——生物型人工血管;

C——有涂层的;

N——合成非纺织品;

T——合成纺织品。

注 2: 合成的或混合型的人工血管可能会包括两条或两条以上上述所列种类。

8.1 外观检查(A)

8.1.1 检查原则

目视观察人工血管的缺陷。

8.1.2 仪器

仪器应包括:

a) 洁净的空气环境,例如:洁净间或洁净台;

b) 反射或直射的照明光源。

8.1.3 取样

全部样品。

8.1.4 测试程序

正常视力和照明条件,不放大的情况下检测样品是否有孔隙和其他不完整的结构,是否有灰尘,油渍,污点,瑕疵,松动部分,和其他的可以引起人工血管不能正常使用的缺陷。

8.1.5 结果的表达

结果中写出符合规定与不符合规定的样品的数量。

8.1.6 测试报告和附加信息

测试报告通常是不需要的(见 4.9)。

8.2 人工血管孔隙,水渗透性,整体水渗漏性/泄漏量性和水渗透压的测定

8.2.1 人工血管孔隙的测定

可以选择采用以下任一方法:

a) 孔隙面积法;

b) 孔隙重量法;

c) 孔隙显微法。

注: 孔隙面积法和孔隙重量法可以直接计算出血管的孔隙率,而孔隙显微法可以提供孔隙在血管节点间距离和平均孔径方面的指标。

在可以提供等效文件证明的前提下,也可以选择其他替代方法。

8.2.1.1 孔隙的面积法

8.2.1.1.1 原则

这一测试是测量一条血管假体样品的扫描电子显微图像或光学显微图像中孔隙的面积或材料的面积的平均值。如果内外表面有不同,除非可以提供合理的表面测试结果,否则两面都应被标出。

8.2.1.1.2 仪器

仪器应包括:

- a) 可以提供血管截面的扫描电子显微图像的装置,或可以通过光学显微目测的样品的图片或样品的截面观察测量的设备;
- b) 例如测量精度可以达到样品节点距离和平均孔径标示值的±1%的显微面积积分器,千分尺或计算机数字化平台(桌面)。

8.2.1.1.3 取样

取样应符合第7章。

8.2.1.1.4 测试程序

对每一个抽样的人工血管:

- a) 准备一张扫描电子显微图,或
- b) 准备一张光学检测用样品表面的图片(见注1),表面检测(内和外)应该有记录。

注:放大倍数应根据样品的自然形状和测量仪器的量程。

用测量仪器测量电子显微图片和照片并确定孔隙面积,每平方毫米孔隙的数量,和材料的面积。

8.2.1.1.5 结果表达

孔隙应以百分比的形式表示出来。通过下面的公式计算和记录每个测试样品孔隙百分数:

$$P = 100 \times \frac{\text{孔隙总面积}}{\text{孔隙总面积} + \text{材料总面积}}$$

计算和记录孔隙的标准偏差。

8.2.1.1.6 测试报告和附加说明

测试报告应该包括表面检查,它的尺寸,和样品的孔隙的平均值和标准偏差,和4.9.1规定的细节。

附加说明应按照4.9.2的规定。

8.2.1.2 孔隙的重量法

8.2.1.2.1 原则

将每个人工血管样品面积中被测量的部分与产品的密度和壁厚作比较。

8.2.1.2.2 仪器

仪器应包括:

- a) 精度可以达到样品质量的±0.1%的天平;
- b) 精度可以达到样品面积的±2%的面积测量仪器;

注:面积的测量可以通过分别测量长度和直径,像8.4和8.5或8.6中描述的一样;选择一片平整的样品。只有当符合5.6的要求时才需要测量内径。

- c) 8.7中所描述的,测量壁厚的仪器。

8.2.1.2.3 取样

取样应根据第7章要求。

8.2.1.2.4 测试程序

每个样品应不小于100 mm长,测量以下的数据:

- a) 总质量,单位为克(g);
- b) 总面积,单位为平方毫米(mm²);

注:如果分别测量了使用部分的长度(L)和内径(D),那么 $A = \pi DL$ 。

- c) 每个样品的壁厚,单位为毫米(mm),使用8.7的方法测定;

d) 每个纤维和聚合物的样品的密度(ρ),单位为克每立方毫米(g/mm^3),通过合适的密度梯度法测定。

8.2.1.2.5 结果表达

结果应以百分比的形式表达。

按下式及计算和记录样品的孔隙百分比:

$$P = 100 \times \left(1 - \frac{1\,000M}{At\rho} \right)$$

计算和记录孔隙的百分比的平均值和标准差。

8.2.1.2.6 测试报告和附加说明

测试报告应该包括人工血管样品孔隙百分比的标准差和平均值和 4.9.1 所规定的细节说明。

附加说明应按 4.9.2 中的规定。

8.2.1.3 孔隙的显微法

8.2.1.3.1 原则

这项测试是通过扫描电子显微镜或光学显微镜测定经拉伸聚合物的主节点间距、被浸湿聚合物每平方毫米上平均孔隙直径和数量。如果内外表面有不同,除非可以提供合理的表面测试结果,否则两面都应被标出。

注:与直接测量孔隙的方法相比,显微法测定的孔隙可作为一项标志性指标。

8.2.1.3.2 仪器

使用的仪器应包括:

- a) 可以提供人工血管样品电子扫描图片的设备,或者可以在光学显微法进行对样品的截片和照片观察测量的设备;
- b) 钢尺,千分尺,测量用目镜,或精度可以达到产品平均孔隙直径和节间距的 $\pm 1\%$ 的计算机数字化平台。

8.2.1.3.3 取样

取样应根据第 7 章要求。

8.2.1.3.4 测试程序

准备一张被测试样品的扫描电子显微图,或者在光学放大条件下测量。

注 1:放大倍数应依据样品的本身情况和 8.2.1.3.2 中使用的测量仪器的情况。

测量相邻的两个节点内边缘两根纤维丝之间的直线距离。在每张显微图像上至少进行 6 次测量。

同样,测量孔隙的直径。在同一张显微图片上重复测量至少 6 个孔隙。在已知区域中计算孔隙的数量。

注 2:不大于 $5\ \mu\text{m}$ 的孔隙不认为是节间距,仅不小于 $6\ \mu\text{m}$ 的孔隙才被记录为节间距。

8.2.1.3.5 结果表达

以微米(μm)的为单位表示节间距和孔径的平均值和标准偏差。计算和记录节间距、孔径的平均值、标准偏差、每块面积上孔隙数量。

8.2.1.3.6 测试报告和附加说明

测试报告应包括表面的检查、尺寸、人工血管样品的节间距和孔隙的平均值和标准偏差和 4.9.1 所规定的细节说明。

附加说明包括,每块面积上孔隙数量和标准偏差的平均值和标准偏差,以及有关它的 4.9.1 所规定的细节说明。当孔隙不是圆形时,应提供关于直径测量的描述。

8.2.2 水渗漏的测试(T,C)

8.2.2.1 原则

这一测试是在给定压力下测量穿过给定面积人工血管样品的水的流量。

8.2.2.2 仪器

仪器包括:

a) 流量测量装置,例如可以称重的容器或积分流量计,精度为不大于满量程的2%;

注:在测试中为满足流量的流量要求需要不止一台这样的装置。

b) 压力测量装置,例如压力传感器,压力计,或标准压力柱,量程上限为19 kPa(140 mmHg),精度为±0.3 kPa(±2 mmHg);

c) 样品固定装置,符合如下要求:

1) 固定装置所能固定住的孔隙面积在0.5 cm²到1.0 cm²,精度为±1%;

2) 样品的结构是圆形的;

注:如测试的样品很窄,样品可以做成矩形的。在这种情况下,应该在测试报告上注明,且精度是它的尺寸的±1%。样品的方向也应被注明。

3) 在试样之上的测试管路中,至少有6倍于孔径的一段长度应是直形的,且直径无变化;

4) 样品周围的泄漏应不被记入。

注:合适的固定装置如图1、图2、图3所示。

d) 在测试期间,对样品固定装置而言,需要压力为16.0 kPa(120 mmHg),洁净的,经过过滤的,室温下的水。

8.2.2.3 取样

取样应根据第7章要求。

8.2.2.4 测试程序

在测试前,测试用人工血管需要用洁净的经过过滤的室温下的水浸湿。将样品放置在固定仪器上,将样品拉紧至没有皱褶。

注:对样品拉伸的效果可以通过夹持,重力拉拽,或通过狭窄的压板达到。这种拉伸应接近使用时的条件(见8.4),一旦有皱褶,应将绝大部分皱褶抚平。打开水流系统并调整压力值,以获得16.0 kPa±0.3 kPa(120 mmHg±2 mmHg)的水压,压力值显示在压力测量装置上。待系统稳定工作时,测量60±1 s时间内的流过样品的水流量。

8.2.2.5 结果的表达

水的渗透性应以 mL·cm⁻²·min⁻¹表示。

按下式计算和记录水渗透性:

$$\text{水渗透性} = \frac{Q}{A}$$

式中:

Q——流量,单位为毫升每分(mL/min);

A——样品固定装置的孔面积,单位为平方厘米(cm²)。

记录面积值,如果合适的话,也就是孔隙的面积。

8.2.2.6 测试报告和附加说明

测试报告应包括测量到的人工血管样品水渗透性的平均值和标准偏差、孔隙面积、是否是矩形的,以及4.9.1规定的细节。

附加信息,包括孔隙面积,应该按4.9.2规定的细节记录下来。

8.2.3 整体水渗透性/泄漏量的测试(B,C)

8.2.3.1 原则

这一测试是测量穿过整根血管壁渗透的水的流量,或是测量有代表性的那部分血管在16 kPa(120 mmHg)下的水渗透流量。试验段必须包括人工血管所有易发生渗透泄漏的部分(如血管汇流处)。本测试适用于各种直型或交叉型血管。

8.2.3.2 仪器

室温下,清洁,经过滤的水。

注:其他的,例如生理盐水,也可以被使用。

为了放置给定内径的样品,需要一个特定的适配器。样品和适配器间必须是密封不渗水的。人工血管的适配装置要连接到夹具上,夹具可以保证在向血管加压时,血管的一端可以自由延伸。夹具应连接到可以提供不小于 16.0 kPa(120 mmHg)水压的压力控制系统。压力测量装置,例如,压力传感器,带标尺的或标准压力柱,用以测量在测试中血管内腔的压力。还要考虑到采取措施,来测量透过血管壁渗出的水的毫升数,或收集样品连接处的渗水量。这些可以同过流量计,计算排出水量和收集渗漏水量的方法实现。测试需要计时。同时还要计算人工血管从一个端点到另一个端点测试部分的长度,单位为厘米。

8.2.3.3 取样

取样应根据第 7 章要求。

8.2.3.4 测试程序

将样品的一端用塞子或紧紧的折叠使其密封,或者在一端大约卷起 2 cm 夹紧保持不漏水。将样品的一端的内表面固定在特殊的适配器上。将适配器和血管样品连接到压力发生装置和可测量的夹具上。逐渐增大血管内的压力,排除血管内残存的空气,使压力达到 16.0 ± 0.3 kPa(120 mmHg \pm 2 mmHg)。保持压力并测量 60 s 内流过血管壁的泄漏量。如果水量收集方法得当,通过血管主体和分支个的泄漏量可以分别测量到。

8.2.3.5 结果表达

血管和截面的表面积要计算,并且水的渗水量要以毫升每(分·平方厘米)表示出来。对于结合部的渗水量,应以毫升每分表示。

8.2.3.6 测试报告和附加说明

测试报告应包括血管样品的水渗水量和接合部渗水量的平均值和标准偏差,还有 4.9.1 规定的细节说明。

附加说明应按 4.9.2 的规定。

8.2.4 水渗透压的测定(N)

8.2.4.1 原则

这项试验是测定水渗过血管的压力。

8.2.4.2 仪器

仪器应包括可以保持样品密封直至渗漏出现的装置。还需要合适压力传感器。

8.2.4.3 取样

取样应根据第 7 章要求。

8.2.4.4 测试程序

样品灌满水,并加压到生产商确定的原始容积。逐渐升高压力。一旦在外表面有水珠出现,记录压力值并结束测试。这个压力值便是水渗透压。

8.2.4.5 结果表达

压力以千帕(毫米汞柱)为单位记录下来。

8.2.4.6 测试报告和附加说明

测试报告应包括血管样品的水穿透压的平均值和标准偏差,还有 4.9.1 规定的细节说明。

附加说明,包括压力增加速度,应该和 4.9.2 规定的细节一起被记录下来。

8.3 拉伸强度的测定

注:用拉伸样品,分别测试测量人工血管样品的轴向和圆周方向的拉伸强度。如果需要,两项测试都要进行。

8.3.1 圆周方向的拉伸强度的测定

8.3.1.1 原则

将人工血管样品的管状部分两端固定。然后匀速拉伸直到它屈服或断裂。这项测试是对 ISO 5081 的修正。

8.3.1.2 仪器

仪器应包括:

- a) 符合 ISO 5081 的拉伸试验机,可匀速运动,并有合适的夹头和合适的固定器来固定有螺旋的血管样品,见图 4 的 a)、b)。
- b) 精度为 ± 0.5 mm 的量具,例如直尺或游标卡尺。
- c) 测量自然状态下血管内径的仪器(见 8.5)。

8.3.1.3 取样

取样应根据第 7 章要求。

8.3.1.4 测试程序

从人工血管样品上截取一小段测试样本,其长度不小于自然状态下样品的内径(8.5)。小心的将样品拉平,以毫米为单位精确到 ± 0.5 mm 测量并记录实验样品长度。将管状样品套在两柱状夹具固定在机器上。小心确保实验样品没有被拉伸和扭曲,保持一分钟。以 50 mm/min~200 mm/min 稳定的速度拉伸,直到断裂。测量断裂或屈服时的负载力,例如,最大负载力(T_{max}),精度为 $\pm 2\%$,如果需要的话记录拉伸速度。

8.3.1.5 结果表达

记录每个样品的圆周拉伸强度,以千牛每毫米为单位,通过下式计算:

$$\text{最大负载} / \text{原始长度} = \frac{T_{max}}{2L}$$

8.3.1.6 测试报告 and 相关信息

测试报告应包括血管样品的圆周拉伸强度的平均值和标准偏差,如果没有在 8.3.1.4 规定的速度范围内,还应记录拉伸速度。以及 4.9.1 规定的细节。

附加说明应按 4.9.2 中规定的被记录下来。

围内,好包括拉伸速度。以及 4.9.1 规定的细节。

附加说明应按 4.9.2 中规定的被记录下来。

8.3.3 破裂强度的测量

注:以下的方法也可用于 8.3.1。参见 8.3 注。

以下三种方法可供选择:

- a) 薄膜破裂强度法(这一方法是对 GB/T 7742 的修正);
- b) 探头破裂强度法;
- c) 加压破裂强度法。

所有以上的方法都是有效的,但加压破裂强度(8.3.3.3)就其特性而言是最合适的方法。

8.3.3.1 薄膜破裂强度的测量

8.3.3.1.1 原理

用平坦的环形夹具将被测试人工血管样品的一片固定在弹性薄膜上面,并在薄膜的下面增大压力,直到样品破裂。

注:这种方法不适合于紧密编织结构的人工血管。

8.3.3.1.2 仪器

仪器包括符合 GB/T 7742 的破裂强度试验机,但要带有面积通常为 100 mm^2 的用以固定样品的夹具环。但对于自然状态下较小的样品,那么需要使用有较小开口的夹具。这时,开口的尺寸要记录下来。

8.3.3.1.3 取样

取样应根据第 7 章要求。

8.3.3.1.4 测试程序

沿血管样品的纵轴方向截取一段并抚平并裁成厚度均匀的一片。将样品放在测试仪器的开口上,使其完全覆盖在薄膜上,如果有皱褶,在不扭曲编制结构的情况下将皱褶抚平。用压环固定样品。均匀增加压强。记录血管破裂时的压强值。

8.3.3.1.5 结果的表达

每个样品的破裂强度值应以千帕(kPa)为单位记录下来,口径的大小以平方毫米为单位,被测样品内径以毫米为单位。

8.3.3.1.6 测试报告和附加说明

测试报告应包括血管样品的破裂强度的平均值和标准偏差,如果开口面积小于 100 mm^2 要记录开口面积,以及 4.9.1 规定的细节。

如果没有在测试报告里,那么附加说明应包括测试方法,加压速度,口径大小,以及 4.9.2 中规定的细节。

8.3.3.2 探头破裂强度的测量

8.3.3.2.1 原理

用平坦的环形夹具将被测试人工血管样品的一片固定在开口上,将一个带球形探头的探针穿过样品,直到破裂。在测试中不断测量负载。

8.3.3.2.2 仪器

仪器应包括:

- a) 符合 ISO 5081 的可匀速运动的拉力试验机,可以在加压模式下工作或装有适合加压的配件;
- b) 样品夹持环和可移动的探头。如图 6、图 7 规定的器械。

完成测试的仪器的精度在 $\pm 5\%$ 。

8.3.3.2.3 取样

取样应根据第 7 章要求。

8.3.3.2.4 测试程序

沿血管样品的纵轴方向截取一段并抚平裁成厚度均匀的一片。将样品放在测试仪器的开口上,使其完全覆盖在薄膜上,如果有皱褶,在不扭曲编制结构的情况下将皱褶抚平。放下压环。调整压环底座或探针,无论是对于拉力机的夹具还是其他配件,使开口和探针在同心位置。降低探针到和样品接触。移动探针直到样品破裂。记录探针的直径,移动速度,和每个样品破裂时的负载。

8.3.3.2.5 结果的表达

以毫米为单位表示探针的直径,以毫米每分为单位表示探针的移动速度,以千牛为单位表示破裂强度。

8.3.3.2.6 测试报告和附加说明

测试报告应包括血管样品的破裂压力的平均值和标准偏差、探针直径、移动速度,以及 4.9.1 规定的细节。

附加说明应按 4.9.2 中规定的被记录下来。

8.3.3.3 加压破裂强度

8.3.3.3.1 原理

样品按以下任何一种方法扩张:

- a) 直接用液体填充血管;
- b) 将血管中放置在球囊外,以不断被测量到的变化的压力加到气囊中,直到样品破裂。

8.3.3.3.2 仪器

仪器应包括一个有测量能力并能记录大于样品破裂压强值的系统,以下两种可供选择:

- a) 一个可以稳定地向样品提供液压或气压的仪器,使样品达到有效长度;
- b) 如 8.6.2 所描述的气囊膨胀装置。

注:对于任何方法来说,都需要一些器具来密封被测量样品的边缘。

8.3.3.3.3 取样

取样应根据第 7 章要求。

8.3.3.3.4 测试程序

小心地将球囊放进人工血管样品中,或者将样品直接连接到加压仪器上。

注:可以在球囊上涂一些润滑剂,以便于顺利的插入。

将压力测量装置连接上,以便记录血管内的压力值。像样品内的液体或气体稳定的加压。测量血管内的压力。记录加压的速度和血管样品破裂时或测试无法继续时的压力值。

8.3.3.3.5 结果的表达

增压的速度以千帕每秒为单位记录,破裂压力以千帕为单位记录。计算和记录破裂强度的平均值和标准偏差。

8.3.3.3.6 测试报告和附加说明

测试报告应包括血管样品的破裂强度的平均值和标准偏差,以及 4.9.1 规定的细节。

附加说明应包括记录测试方法和增压速度,同 4.9.2 中规定的被记录下来。

8.3.4 反复穿刺后的强度的测试(A,如果适用的话)

8.3.4.1 原理

这项测试是测定透析用人工血管经反复穿刺后的强度。样品被反复穿刺后再按 8.3.3.3 测试破裂强度或按 8.3.1 测试周向强度。

8.3.4.2 仪器

一根 16G 穿刺针,用来反复穿刺血管。对于其他设备,涉及到拉伸测试见 8.3.1 或 8.3.3.3。

8.3.4.3 取样

取样应根据第 7 章要求。

8.3.4.4 测试程序

在样品的外表面每平方厘米上进行 0,8,16 和 24 次穿刺。穿刺过程应限制在血管圆周三分之一内(见图 8)。

注:对样品外表面每平方厘米 8,16 和 24 次的穿刺分别相当于临床上 6,12 和 18 个月使用。假设在 30 cm 的血管上三分之一圆周范围内,每星期进行 6 次穿刺。对样品进行强度测试。

8.3.4.5 结果表达

对测试区域,记录穿刺前后的强度值。

8.3.4.6 测试报告和附加说明

测试报告应包括血管样品的穿刺前后的强度的平均值和标准偏差,以及 4.9.1 规定的细节。

附加说明应包括记录测试方法和样品数,及 4.9.2 中规定的细节也应被记录下来。

8.4 有效长度的测定(A)

8.4.1 原理

测量样品的有效长度。长度的测量应在指定的负载下进行,负载可以是零。

8.4.2 仪器

使用仪器包括:

- a) 精确到 ± 1 mm 的足够长的刻度尺,刻度为毫米,适合测量不同长度的血管;
- b) 适合固定血管一端的装置(固定夹具)和采取方法(例如,可移动的夹具)从另一端拉紧血管,例如:
 - 1) 手动的夹钳;
 - 2) 带弹簧负载的刻度尺或带有精度为 ± 0.5 g 砝码的天平。

8.4.3 取样

取样应根据第 7 章要求。

8.4.4 测试程序

如果允许的话,将最小允许数量血管样品固定在夹具上。在样品的另一端用合适的方法(例如,可移动的夹具)拉直,测定其有效长度,用同样的方法测定其他已被固定的样品。样品可以被伸长,但负载应不得大于血管在植入时所承担的负载。

记录负载值和长度值。

8.4.5 结果表达

血管有效长度以厘米为单位记录,负载以牛顿为单位记录。

8.4.6 测试报告和附加说明

测试报告应包括血管样品的有效长度的平均值和标准偏差,以及 4.9.1 规定的细节。

附加说明应包括负载,以及 4.9.2 中规定的细节。

8.5 自然状态下内径的测定(A)

8.5.1 原理

这一测试是通过将人工血管套在圆锥形的锥度规上或插入一圆柱形的芯轴来测量其内径。

8.5.2 仪器

使用的仪器包括圆锥形的锥度规上或圆柱形的芯轴,可以进行尺寸测量,精度见 5.5(见图 9)。

8.5.3 取样

取样应根据第 7 章要求。

8.5.4 测试程序

- a) 将血管样品或一小段血管样品自然的不被拉伸的套在锥度规上,或
- b) 从小型号开始,将芯轴穿进血管样品或一小段血管样品,逐渐增大芯轴的直径,直到插入不会引起血管拉伸的最大直径的芯轴。

测量和记录自然状态下的血管的内径。

8.5.5 结果的表达

以毫米为单位记录血管的内径。

记录自然状态下的血管的内径。

8.5.6 测试报告和附加说明

测试报告应包括血管样品的测试方法(例如,锥度规或芯轴),自然状态下的内径的平均值和标准偏差,以及4.9.1规定的细节。

附加说明应包括测量的数目,以及4.9.2中规定的细节。

8.6 加压后内径的测量(A)

8.6.1 原理

这一测试是测量在接近实际使用压力下的血管的内径,例如在有效长度下,并在压力级别等同于16 kPa(120 mmHg)的动脉舒张压的压力下。

8.6.2 仪器

使用的仪器包括:

- a) 可以提供恒定的压力使血管延伸到有效长度的仪器或方法。这里说的方法可以是对血管一端固定一端加已知大小的负载(见8.4),或是在将血管延伸到有效长度后两端固定。
如果需要球囊,合适的仪器见图10,在16 kPa(120 mmHg)压力下,球囊直径为被测量的人工血管在规定压力下的直径的1.05倍。球囊覆盖在圆柱形的芯轴上,芯轴最大直径(不包括球囊固定装置)不能超过0.95倍的自然状态下的内径;
- b) 压力测量装置,例如传感器或压力计,测量量程到26.7 kPa(200 mmHg)精度为±0.3 kPa(±2 mmHg);
- c) 精度为±0.02 mm的直径测量装置。

8.6.3 取样

取样应根据第7章要求。

8.6.4 测试程序

从血管样品上截取长度为50 mm或至少5倍自然状态下样品内径长度的一段样品,取两者中较大值。

测量和记录样品的血管壁厚(t_{meas})(见8.7)。

如果需要的话,用硅油润滑球囊,并小心将其插入到血管样品中。将血管样品长度拉伸到有效长度(测量方法见8.4),并膨胀球囊到16 kPa(120 mmHg)。在至少间距0.1 mm的四个点,沿周向测量和记录外径(D_{meas})。

8.6.5 结果的表达

加压后的每个样品的内径以毫米为单位表达。

计算加压后的内径的平均值:

$$D_p = D_{\text{meas}} - (2t_{\text{meas}})$$

式中:

D_{meas} ——膨胀后血管的外径的平均值,单位为毫米(mm);

t_{meas} ——血管壁厚的平均值,单位为毫米(mm)。

记录增压后内径的平均值。

8.6.6 测试报告和附加说明

测试报告应包括血管样品的测试方法,加压后内径的平均值和标准偏差,以及4.9.1规定的细节。

附加说明应包括测量的数目,以及4.9.2中规定的细节。

8.7 壁厚的测量(A)

8.7.1 原理

这一测试是测量在没有负载或负载很小的情况下血管的壁厚。

8.7.2 仪器

仪器应包括:

- a) 带有刻度的目镜或标尺,目镜交叉瞄准线,测量精度可以达到 $0.5\mu\text{m}$,并且配有照明设备以提供直射或反射照明,或
- b) 符合 ISO 5084 的持续负载厚度仪,压脚面积不小于 0.5 cm^2 压强不小于 $981\text{ Pa}(10\text{ gcm}^{-2})$;
- c) 负载可量的压脚面积和压强符合测试条件的测厚仪。

8.7.3 取样

取样应根据第 7 章要求。

8.7.4 测试程序

以下的任意方法都可用来测试壁厚。

8.7.4.1 壁厚的显微测试法

用锋利的刀片横截样品然后将测试的样品放在显微镜的标尺上,样品的切割边与显微镜的轴垂直,光线从上面照下来。使用目镜刻度或交叉瞄准线和标尺测量壁厚。

一个样品至少进行四次测量。

记录每次的测量值,并计算每个血管测量值的平均值和标准偏差。

对于生物血管,应测量样品壁厚最薄和最厚的点。

8.7.4.2 壁厚的持续加载测量法

本测试的描述见 ISO 5084,使用加载厚度仪。

一个样品至少进行四次测量。

记录每次的测量值,并计算每个血管测量值的平均值和标准偏差。

8.7.5 结果的表达

壁厚以毫米或微米为单位表达。

8.7.6 测试报告和附加说明

测试报告应包括血管样品的定义的壁厚,每个样品测量壁厚的平均值和标准偏差,全部样品测量壁厚的平均值和标准偏差,以及 4.9.1 规定的细节。

附加说明应包括测量仪器使用的细节说明,以及 4.9.2 中规定的细节。

8.8 牵拉强度的测定(A)

8.8.1 原理

这项测试是确定缝合线从血管中抽出或将血管壁拉坏的力。

8.8.2 仪器

有合适的负载单元的拉力机,如图 11 描述的合适的夹持装置。检测时使用的缝合线其尺寸应尽量接近临床上最常使用的。缝合线应该足够坚韧,可以从血管中拉出而不断裂(例如由聚丙烯,聚酯或不锈钢制成的缝线)。

8.8.3 取样

取样应根据第 7 章要求。

8.8.4 测试程序

对于被加强的人工血管(例如:外部的加强网),如果在血管接合部没有加强部分,那么缝合时缝合线不应经过加强部分。

8.8.4.1 直线穿越拉伸程序

沿轴向截取一段人工血管。如果血管是卷曲的,那么要从一端将血管拉直。缝线在血管另一端的边缘以下 2 mm 处穿过人工血管壁,缝合成一个半环。缝线在速度为 50 mm/min 到 200 mm/min 的范

围内被拉伸。记录将缝线从血管壁中拉出或使血管壁损坏的拉力大小和缝线的尺寸。取每个样品三次测试中的最小值。

8.8.4.2 倾斜拉伸程序

与人工血管轴向成 45° 截取一段,将缝线置于血管切口的根部;在随后的测试中,将缝线分别置于与切口根部成 $\pm 90^\circ$ 处,然后再将缝线置于血管尖端,分别进行测试。记录将缝线从血管壁中拉出或使血管壁损坏的拉力大小和缝线的尺寸。取每个样品三次测试中的最小值。

8.8.5 结果的表达

强度以克为单位表达。

8.8.6 测试报告和附加说明

测试报告应包括血管样品缝合强度的平均值和标准偏差,所使用的缝线的尺寸,以及4.9.1规定的细节。

附加说明应包括样品数,以及4.9.2中规定的细节。

8.9 扭结直径/半径的测量

8.9.1 原理

这项测试是测量人工血管在开始扭结时的曲率半径。

8.9.2 仪器

测量范围4 mm~50 mm的,以1.5 mm幅度增加的半径规。或者已知直径的标准圆柱轴。

8.9.3 取样

取样应根据第7章要求。

8.9.4 测试程序

逐渐减小量具,可以在加压之前或在合适压力下测量扭结半径。

压力会影响扭结阻力,所以不渗水的血管应该在100 mmHg的压力下测量。除非温度会影响扭结过程,否则应使用室温下的水。可渗水的血管应在一定的周边压力下测试。当血管出现表面扭结时,记录样品半径。

将样品放置在半径规上,不能引起血管扭结和管道变窄。减小半径规的半径直到血管有微小的管道变窄或扭结。

或者,也可以用标准圆轴测量扭结半径。将样品弯曲成环状,反方向拉扯样品的一端减小环的半径,直到扭结发生。将大小合适的圆轴放置在环的中心来测量扭结半径。

8.9.5 结果表达

扭结半径单位为毫米。

8.9.6 测试报告和附加说明

测试报告应包括血管样品扭结半径的平均值和标准偏差,测试时的温度和压力,以及4.9.1规定的细节。

附加说明应包括样品数,以及4.9.2中规定的细节。

8.10 动态顺应性的测量

8.10.1 原理

本标准列出了对人工血管周边动态顺应性的测量方法。它是通过测量在动力循环模拟管道系统下直径的改变量(直接测量或通过测量容积或周长来计算直径)。原则上,血管的试验条件应接近临床前体内环境。

8.10.2 仪器

仪器应包括:

- a) 对血管在 $37^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 下,在固定受力(等压)或固定长度(等体积)的情况下,对血管内提供可重复的动力压力的仪器或方法。测试仪器必须可以在测试样品时保证样品温度保持在 $37^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 。

如果需要球囊的话,需要按图 10 所示的仪器安装球囊。球囊在 16 kPa(120 mmHg)压力下,直径至少为标示扩张直径的 1.05 倍。球囊要安装在圆柱形的芯轴上,芯轴(包括所固定球囊)的最大直径不超过 0.95 倍的自然状态下所定义的血管的内径;

- b) 压力测量装置,例如传感器,测量动态压力范围可以达到 26.7 kPa(200 mmHg),精度为 ± 0.3 kPa (± 2 mmHg);
- c) 精度为 ± 0.02 mm 的直径测量装置;
- d) 仪器可以在测试样品上多个位置直接测量直径的改变或通过测量血管腔内容积或直径来计算血管的直径;

注:对植入性的生物材料制成的产品,由于其固有的生物不均一性,测定顺应性不适合使用容积的方法。

- e) 测试时应使用蒸馏水,如果理由充分也可以使用其他方法。

8.10.3 取样

取样应根据第 7 章要求。

8.10.4 测试程序

需要以下的程序:

- a) 被测试样品的长度应至少 10 倍其直径;
- b) 除非被证明在其他的温度下也是可行的,测试要在 $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行;
- c) 对样品片施加 0.294 N 到 0.588 N(30 g 到 60 g)的纵向负载;
- d) 如果半径需要通过容积的改变来测量,那么要在加压之前测量最初的内径和长度。对于容积的方法,用血管的最初内径和定义的长度来计算初始容积;
- e) 对所测试的样品,以每分钟 60 ± 10 次的频率持续循环的对其加压。要确定没有渗漏发生,测试要分别在 3 组不同的高低压下进行(例如,7 kPa 到 12 kPa(50 mmHg 到 90 mmHg),10.7 kPa 到 16.0 kPa(80 mmHg 到 120 mmHg)和 14.7 kPa 到 20 kPa(110 mmHg 到 150 mmHg))。

8.10.5 结果表达

- a) 如果外径是直接测得,那么内半径有下式计算:

$$R_p = (D_p/2) - t$$

式中:

R_p ——加压后的内半径;

D_p ——加压后的外直径;

t ——血管壁厚。

注:对于生物材料,壁厚在不同压力下会有显著变化。如果血管壁是不可压缩的,那么在任何压力下的血管壁厚都可采用同样的值。

- b) 如果容积和长度是直接测量得到,那么加压后的半径必须要通过容积和长度的计算得到;
- c) 一旦在一组压力下计算得到血管的内半径,外周的顺应性可以通过下式得到:

$$\text{顺应性}(\%) = \frac{R_{p_1} - R_{p_2}}{R_{p_1}(p_1 - p_2)} \times 10^4$$

式中:

p_1 ——低压值,单位为毫米汞柱(mmHg);

p_2 ——高压值,单位为毫米汞柱(mmHg)。

以上计算所得的周边顺应性以每 100 mmHg 直径变化的百分数表达。

8.10.6

测试报告应包括血管样品分别在不同组压力下顺应性的平均值和标准偏差,及血管整体的顺应性的平均值和标准偏差,以及 4.9.1 规定的细节。

附加说明应包括样品数,以及 4.9.2 中规定的细节。

9 人工血管临床前体内评价及临床评价试验方法

9.1 临床前体内评价的试验设计、数据读取及数据分析

9.1.1 原理

临床前体内评价试验的目的是为了收集并分析从试验动物上所取得的数据,以评价将人工血管植入动物的循环系统后能否保持其生理功能,并可反映人工血管植入后的宿主反应和相容性反应。

9.1.2 方案

在选择试验动物类型时,应充分考虑人工血管将来的使用位置及所选动物的生物特性。在考虑选定何种动物类型时,应考虑到人工血管内径及长度的影响。

通过临床前体内评价试验应该可以解答事先定义好的某个(些)问题(例如一个关于试验目的清晰描述)。这些问题应描述测试的终点。

9.1.3 记录数据

对每只植入人工血管的试验动物而言,至少应记录以下的试验数据:

- a) 动物编号;
- b) 手术前数据:
 - 1) 性别与体重;
 - 2) 身体健康证明;
 - 3) 术前用药(如抗生素);
- c) 手术中数据:
 - 1) 手术日期;
 - 2) 手术医生;
 - 3) 手术描述,包括远端及近端的吻合类型,手术后早期处理,包括一切与原则有差异的地方;
 - 4) 人工血管的编号;
 - 5) 植入人工血管的长度、直径;
 - 6) 围手术期的不良事件(如血渗漏);
- d) 手术后数据:
 - 1) 药物治疗,包括影响凝血功能的药物治疗;
 - 2) 通畅评估,方法和日期;
 - 3) 不良事件,发生日期,治疗和结果;
 - 4) 对实验方案的偏离;
- e) 最终数据:
 - 1) 通畅评估,方法;
 - 2) 人工血管植入物病理学评估。

9.1.4 实验报告和其他信息

实验报告应包含以下信息:

- a) 研究方案;
- b) 下列各项选择合理性的分析:
 - 1) 动物种属;
 - 2) 植入部位;
 - 3) 对照设置;
 - 4) 通畅的评估方法;
 - 5) 观察间期;
 - 6) 样本大小(如动物和植入物的数目);

c) 结果汇总:

- 1) 动物的可计数目,包括排除数据的原因;
- 2) 通畅率;
- 3) 不良事件;
- 4) 研究者对操作性的判断;
- 5) 实验方案的显著和/或相关偏倚;
- 6) 病理学总结,包括典型的大体图片和显微图片;
- 7) 实验组和对照组的结果比较;
- 8) 研究结论;
- 9) 数据核查程序总结。

9.2 临床评价的实验设计、数据收集和数据分析

9.2.1 原则

从一种新的人工血管的或人工血管新的临床适应症初步临床评价中收集和分析术前、术中和术后的数据,目的是在全面上市前确定短期安全性和有效性。

9.2.2 方案

对证明安全性和有效性的研究所要解决的一个特定问题或一系列问题应予前瞻性的明确(如一个明确的目的声明)。在这些问题中应详细描述合适的测定终点,并包括每个终点的成功和失败的定义。

9.2.3 数据的获得

对于每个将要接受血管植入的患者,必须要记录以下数据:

a) 身份的数据:

- 1) 患者身份证;
- 2) 性别和出身日期;
- 3) 调查人的名字;
- 4) 机构的名称;

b) 术前数据(术前 0~25 d):

- 1) 对危险因素,例如高血压,糖尿病,高血脂,吸烟史,肥胖和任何其他的心血管危险因素危险程度的判断和治疗方案的描述;
- 2) 早期对血管的治疗,包括非手术治疗和血管植入性治疗。

注:对于有动静脉内瘘的血透病人而言,他的评价内应提供上次治疗的情况。例如:

- i) 材料;
- ii) 部位和血管吻合;
- iii) 植入日期;
- iv) 使用频率;
- v) 修复的日期和类型;
- vi) 失败的日期和形式。

- 3) 手术类型(例如急诊或择期手术);
- 4) 手术指针;
- 5) 诊断标准;

- i) 临床的评估(例如无创血液动力学的评估);
- ii) 客观的评估(例如 CT 扫描,磁共振成像,超声,动脉造影,二维多普勒超声);

注:对于动静脉血管的分流,可以不需要客观的评估。

c) 手术的数据:

- 1) 手术医生的姓名;
- 2) 手术日期;

- 3) 标示血管的资料,包括血管的标识号,构造(例如如果所提供和使用的血管有不同),和直径;
 - 4) 将要治疗的血管的特征或血管的位置;
 - 5) 缝合细节(例如:类型,(例如端端缝合),部位,长度,缝线尺寸和材料,缝合方式(例如连续,间断,或两者都有,有无加强);
 - 6) 被植入血管的长度;
 - 7) 手术过程(例如植入位置,侧支的再植,循环支持,临近血管的合并手术);
 - 8) 相关的用药;
 - 9) 人工血管功能的评价(术中血管造影,术中的多普勒检测);
 - 10) 不良手术事件(如透壁出血,人工血管破裂,缝合线部位出血)。
- d) 作为动静脉瘘时在造瘘后的信息(人工血管透析的早期,开始人工血管透析后的1个、3个、6个和12个月):
- 1) 透析的日期;
 - 2) 最近一次随访后的透析频率;
 - 3) 植入部位的情况;
 - 4) 人工血管的通畅情况;
 - 5) 透析:
 - i) 穿刺针的尺寸和类型;
 - ii) 血流量(mL/min);
 - iii) 透析持续时间(h);
 - iv) 静脉压;
 - v) 穿刺针退出后压迫止血的持续时间;
 - 6) 最近一次随访后所作血管操作的总结;
 - 7) 相关药物治疗;
 - 8) 不良事件;
 - 9) 重新评估危险因素,如高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟情况、肥胖和其他任何心血管危险因素,衡量危险程度和目前的治疗措施,注意这些情况在术前的改善和恶化;
- e) 作为其他临床用途的术后信息(出院时或术后7~14 d,术后3、6和12个月):
- 1) 随访日期;
 - 2) 重新评估危险因素,如高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟情况、肥胖和其他任何心血管危险因素,衡量其严重程度和目前的治疗措施,注意这些情况在术前的改善和恶化;
 - 3) 总结最近一次随访后的血管介入和非手术治疗,包括微创治疗;
 - 4) 临床评价
 - i) 临床评估(如无创血流动力学评估),包括血管疾病的进展;
 - ii) 人工血管植入1年时的客观评估(如CT扫描、磁共振成像、超声波扫描、动脉造影、二维多普勒);
- 注意:怀疑有不良事件时,应进行适当的客观评估。
- 5) 相关药物治疗;
 - 6) 不良事件;
- f) 不良事件资料:
- 1) 并发症的定义;
 - 2) 并发症的发生日期,严重程度,处理,结果;
 - 3) 人工血管受累证据(如:并发症实质上是否影响人工血管);

4) 通过发病机理判断不良事件和人工血管的相关性(如:并发症是否是由人工血管、患者本身或技术因素引起的);

g) 患者的退出:

- 1) 日期;
- 2) 参与研究的持续时间;
- 3) 状况:
 - i) 失访;
 - ii) 人工血管失败;
 - iii) 死亡(包括日期,死亡原因和人工血管的情况)。

9.2.4 试验报告

测试报告包括以下部分:

- a) 研究方案;
- b) 下述选择的理由:
 - 1) 研究规模;
 - 2) 对照组的选择;
 - 3) 评估方法;
 - 4) 采用的统计分析方法。
- c) 结果的总结:
 - 1) 研究方案,有效病例数,包括病例排除理由;
 - 2) 与原方案显著的、相关的偏离情况;
 - 3) 退出患者情况总结(例如失访,死亡或植入失败);
 - 4) 不良事件总结;
 - 5) 死亡的总结;
 - 6) 病理学的总结,如果需要,包括有代表性的大体标本照片和镜下图片;
 - 7) 通畅率和不良事件发生率;

注:术后一年以内的各种发生率以百分数的形式表示出来,对于术后远期,应计算平均通畅率和不良事件的平均发生率,对百人/年不良事件发生数做线性统计。对于所有报告过的并发症(如早期的、晚期的)都必须进行风险评估。每一阶段结束后,要建立寿命表来表示不发生并发症的概率。

 - 8) 比较试验组和对照组的结果;
 - 9) 研究的结论。

10 制造商需记录和按要求提供的信息

10.1 通则

只有在国家食品药品监督管理局有关外科植入物的要求下,制造商需提供其测试方法、测试结果及其他信息。

10.2 与通用要求一致性

如需要时,制造商需记录并公布以下各项性能的测试方法、合理性、测试结果及其他信息。

- a) 涂层特征及径向顺应性限制(见 4.3.2.3);
- b) 生物相容性和生物稳定性(见 4.4);
- c) 无菌性(见 4.5)。

10.3 成品要求的一致性

如需要,制造商记录并公布以下各项性能的测试报告及其他信息:

- a) 外观(见 5.1);

- b) 如果需要时,孔隙、水渗透量、整体水渗透量、泄漏量、水渗透压(见 5.2);
- c) 力学性能(见 5.3);
- d) 有效长度(见 5.4);
- e) 内径(见 5.5);
- f) 扩张内径(见 5.6);
- g) 壁厚(见 5.7);
- h) 缝合强度(见 5.8);
- i) 扭结直径/半径(见 5.9);
- g) 顺应性(见 5.10)。

10.4 临床前体内评价及临床评价要求的一致性

制造商需记录并按要求公布以下各项性能的测试方法、合理性、测试结果及其他信息:

- a) 临床前体内评价(见 6.1);
 - b) 临床评价(见 6.2)。
-