前言

随着现代医疗水平的不断发展，医疗器械已被广泛地用于疾病的诊断、预防、监护、治疗或者缓解等。但任何被批准上市的医疗器械都不是绝对安全的，医疗器械的使用必然带来某种程度的风险。已批准上市的医疗器械在正常使用情况下，会导致或者可能导致人体伤害的各种有害事件发生，各种有害事件的发生将会给患者的生命安全带来极大威胁。为降低医疗器械不良事件发生概率，建立不良事件监测与评价体系十分必要，只有通过持续开展对医疗器械不良事件的监测，才可以及时、有效地发现不良事件，为管理部门对存在安全隐患的产品采取相应的行政措施提供科学依据，避免或减少同类不良事件在不同时间、地点的重复发生。

目前很多国家已建立了医疗器械不良事件监测系统，对于已收集到的不良事件也会定期公布，供公众检索。本文汇总了中国NMPA、美国FDA、英国MHRA、澳大利亚TGA、加拿大Health Canada、日本PMDA、德国BfArM等国家的医疗器械不良事件检索方式，并提供了对于已检索到的医疗器械不良事件进行汇总分析的方法，以期为行业内进行医疗器械不良事件监测的人员提供参考。

**一、医疗器械不良事件监测来源**

**（一）中国**

国家药品不良反应监测中心发布：

[《医疗器械不良事件信息通报》](http://www.cdr-adr.org.cn/xxtb_255/ylqxblsjxxtb/" \t "https://mp.weixin.qq.com/_blank)

[《医疗器械警戒快讯》](http://www.cdr-adr.org.cn/jjkx_258/ylqxjjkx/" \t "https://mp.weixin.qq.com/_blank)

**（二）美国**

[不良事件查询数据库MAUDE](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm" \t "https://mp.weixin.qq.com/_blank)

[召回查询数据库Recall](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRES/res.cfm" \t "https://mp.weixin.qq.com/_blank)

[按年份查询警告信（warning letter）](https://www.fda.gov/drugs/enforcement-activities-fda/warning-letters-and-notice-violation-letters-pharmaceutical-companies" \t "https://mp.weixin.qq.com/_blank)

**（三）英国**

[英国医疗器械警报（MHRA）](https://www.gov.uk/drug-device-alerts?keywords=&alert_type[]=devices&issued_date[from]=&issued_date[to]=" \t "https://mp.weixin.qq.com/_blank)

**（四）加拿大**

[召回和警戒](http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/index-eng.php" \t "https://mp.weixin.qq.com/_blank)

**（五）澳大利亚TGA**

[不良事件](https://apps.tga.gov.au/prod/DEVICES/daen-entry.aspx" \t "https://mp.weixin.qq.com/_blank)

[召回](http://apps.tga.gov.au/PROD/SARA/arn-entry.aspx" \t "https://mp.weixin.qq.com/_blank)

[警戒](https://www.tga.gov.au/all-alerts" \t "https://mp.weixin.qq.com/_blank)

**（六）日本PMDA**

[PMDA网站](http://www.pmda.go.jp/english/safety/info-services/devices/0002.html" \t "https://mp.weixin.qq.com/_blank)

**（七）德国BfArM**

[发布FSCAs（Field Corrective Actions）](https://www.bfarm.de/SiteGlobals/Forms/Suche/EN/kundeninfo_Filtersuche_Formular_en.html?nn=4527724" \t "https://mp.weixin.qq.com/_blank)

**二、医疗器械不良事件监测方向**

**（一）以数据库为方向，开展医疗器械不良事件监测工作**

开展医疗器械不良事件监测可以数据库为方向，不同的数据库有其各自的特点，例如中国《医疗器械不良事件信息通报》是国家药品不良反应监测中心每年定期对某一类产品的不良事件进行的通报，而《医疗器械警戒快讯》数据库中所列不良事件主要收集的是美国FDA、英国MHRA、澳大利亚TGA以及加拿大Health Canada的警示或召回数据，并非境内上报数据；美国MAUDE数据库属于全数据库，只要按照FDA法规进行报告的MDR，都会录入该数据库，但当涉及的检索结果数据量非常大的时候，只能返回500条记录，需要通过限制条件来精确检索；英国MHRA、加拿大Health Canada、澳大利亚TGA、德国BfArM等关于医疗器械不良事件/召回/警戒信息的数据库会定时更新，可根据关键词进行进一步筛选，还可通过限制时间或限制关键词的位置等进行精确检索。

**（二）以产品名称为方向，开展医疗器械不良事件监测工作**

以产品名称为方向开展医疗器械不良事件监测，可通过在已选择的数据库的检索页面输入预期要进行监测的医疗器械产品名称，一般不需要输入太过具体的产品名称，例如监测髋关节假体的不良事件，可输入hip joint，然后可通过限制检索时间进行相关产品不良事件信息收集。然而对于美国MAUDE数据库的检索，因其数据量很大，可进一步通过限制product code进行精确检索。例如髋关节产品，包含33个product code，如全髋关节置换系统LZO；半髋关节置换系统KWY；非骨水泥型的髋关节假体系统OQG；髋关节假体系统（不含股骨柄，骨水泥或非骨水泥）KWZ、PBI；髋关节假体（股骨部件）JDG、KWL、LWJ；髋关节股骨部件，表面置换KXA、NXT；髋关节股骨部件，半髋JDH；等等。

**（三）以生产企业名称为方向，开展医疗器械不良事件监测工作**

根据医疗器械企业名称，在监测来源中提及的各大数据库中通过企业名称检索限定时间范围内的医疗器械产品的不良事件信息，在检索时，尤其是进口医疗器械企业名称，需要注意其企业名称的不同表示方式，例如大小写的区别，缩写的情况等。

**三、医疗器械不良事件案例解析**

**（一）医疗器械不良事件监测研究报告**

医疗器械不良事件监测研究报告中的内容可包括但不限于如下组成部分：对医疗器械不良事件监测的目的，监测计划等进行简要概述；监测数据来源；检索不良事件的时间范围；不良事件数量；报告来源；不良事件发生原因；不良事件的后果；如有不良事件分类可分别列出以及各自所占的比例；各类不良事件所占的比例；针对不良事件采取的措施；该监测数据及监测过程中的感悟，如对于技术审评，产品上市后监管，或者生产企业进行风险管理等方面的启示。

**（二）医疗器械不良事件案例分析**

1.简要概述

本文以美国FDA网站MAUDE数据库为例，针对全髋关节置换系统展开不良事件检索，鉴于数据量很大，此次通过限制product code：LZO ，时间限定为2019年6月份，共计检索出219条信息，删除19条非不良事件的信息后，剩余200条纳入分析。检索到的关于LZO全髋关节置换系统的200条不良事件信息均来源于生产企业，其中199条为Injury伤害，1条为Malfunction故障。

2.数据汇总分析方法

将数据库中的信息进行逐一摘录，运用Microsoft Excel软件从报告来源、发生不良事件的医疗器械相关信息（包括生产企业名称、医疗器械产品名称、器械类型、器械问题）、不良事件发生的时间、FDA接收到不良事件的时间、事件类型、不良事件发生原因等方面进行数据汇总。

**三.结果分析**

3.1总体描述

所检索到的200条医疗器械不良事件其中111条明确与股骨头相关，54条明确与股骨柄相关，17条与髋臼外杯相关(其中4条与髋臼杯上螺钉有关)，15条与髋臼内衬相关，3条不确定具体引发不良事件的部件。具体各类别占比情况如图1所示。

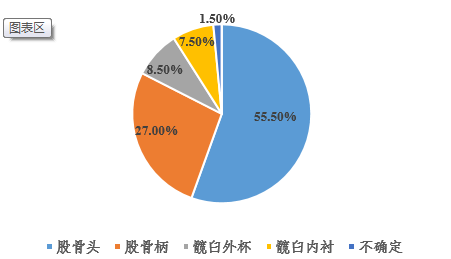


图1 MAUDE数据库中全髋关节假体系统各个部件出现不良事件占比（基于2019年6月份数据）

收集到的111条由股骨头部件引发的不良事件均为术后发生，即患者在行初次髋关节置换术后引起的，其中有79条，占比71.17%明确进行了翻修。收集到的54条由股骨柄部件引发的不良事件均为术后发生，其中有49条，占比90.74%明确进行了翻修。收集到的17条由髋臼外杯部件引发的不良事件有2条为术中发生，包括1条为术中失血过多和1条为术中髋臼螺钉断裂。有15条为术后发生，在术后发生的15条不良事件中有13条，占比86.67%，明确进行了翻修。收集到的15条由髋臼内衬部件引发的不良事件均为术后发生，其中13条，占比86.67%，明确进行了翻修。基于上述数据，髋关节假体置换术后明确进行翻修的比例达到77.78%（其中不包括检索数据中未明确最终结局的情况）。

3.2不良事件原因分析及应采取的措施

本文对导致全髋关节假体系统出现不良事件的主要原因进行汇总分析（分析基于现有已检索数据）。

3.2.1脱位

其中有59条不良事件引发的原因包含脱位，髋关节假体脱位是髋关节置换术后常见的并发症之一，导致术后假体脱位的常见原因包括：（1）术后护理不当，功能锻炼不当，术后患者过度屈髋、内旋时最易发生。（2）假体安放位置不当，特别是髋臼杯安放位置不良。（3）关节周围软组织松弛或松解过度，特别是臀中肌松弛无力易发生。（4）髋臼假体位置过高，股骨颈有效长度过短，股骨柄内翻，导致髋关节周围软组织张力过低，故关节易脱位。( 5) 手术中髋臼周围骨赘或溢出的骨水泥清楚不彻底，导致活动时由其引起杠杆支点作用，使股骨头脱位。髋臼假体位置不良、软组织不平衡是目前全髋关节置换术后早期脱位的主要因素[1]。当然笔者认为假体脱位也会与假体的设计有关。因此，术者应掌握规范的手术要求及器械的操作技巧，保证假体选择合适且安放到位；也应加强对于患者的临床康复指导，提示患者在术后的注意要点，防止患者因过早活动或操作不当导致植入物过早失效；加强对于护理人员的教育，如何搬动和翻身，移动时要维持髋关节伸直、外展中立位，避免髋关节过度屈曲等。同时，假体研制企业应加强产品的设计开发流程控制，确保设计输出能够满足设计输入的要求，设计出结构合理，性能满足临床使用要求，安全有效的医疗器械产品。

3.2.2材料腐蚀，金属离子浓度升高

其中有38条不良事件是由于髋关节假体部件材料腐蚀引起的，主要发生在股骨部件。髋关节假体界面间磨损产生的颗粒会释放金属离子，从而导致人体内金属离子浓度的升高，可能造成血管炎、形成炎性假瘤以及软组织、产生骨破坏等，金属离子浓度升高主要表现为血液中钴离子浓度和铬离子浓度的提高。有文献研究显示[2]，假体安放位置会影响假体界面间的磨损程度，与金属离子释放有密切关系，尤其是髋臼假体外展角和前倾角对关节承重和摩擦影响较大。同时发现金属离子浓度与股骨头假体直径成负相关，但并不是说髋关节置换术中必须选择大直径假体，目前仍要结合患者生理结构的匹配程度进行选择。

3.2.3感染

其中有21条不良事件是由于感染引起的。术后伤口早期感染多因伤口污染所致，如无菌操作不规范，手术切口暴露时间长，组织牵拉压迫损伤重，切口冲洗不够等因素均可导致感染；此外也可因伤口皮下组织缺血坏死、血肿、伤口表浅感染而引起。晚期感染多因患者机体抵抗力下降，身体其他部位发生感染时细菌经血行播散所致[3]。因此在进行全髋关节置换术时应加强手术室管理、注意应严格在无菌环境下操作，术前做好规划避免手术切口的长时间暴露，充分冲洗切口，并在术后做好伤口的引流工作，使感染率降至最低[4]。

3.2.4股骨柄松动和下沉

其中14条不良事件是由于股骨柄松动和下沉引起的。假体松动和下沉是人工髋关节置换术后最严重的并发症之一，也是髋关节翻修术最常见原因之一。导致股骨柄松动、下沉的原因包括：（1）假体固定不牢或保留股骨距过短；（2）过早负重，骨质疏松；（3）骨水泥聚合不均，放置范围不够，骨水泥断裂；（4）假体材料不能与骨组织有机结合；（5）假体磨损，微粒形成，骨溶解或感染；（6）与手术者技术有关[1]。因此进行髋关节假体置换术时术者应结合患者生理解剖结构，做好术前规划，选择组织相容性好、材质好且尺寸合适的假体；应提高理论及操作技术，并在术前及术后做好患者及其看护人员的预防性指导工作。

3.2.5假体周围骨折

其中有6条不良事件是由于假体周围骨折引起。术中发生假体周围骨折的可能性较大，术中假体周围骨折常发生在转子区，多发生于扩髓或置放假体时，与术中的操作失误有关[3]。避免此类骨折需要周密的术前计划，精心的术前准备；选择最合适的假体型号安放，应与髓腔相匹配；扩髓时依次进行，置放假体时应注意假体柄方向与扩髓方向一致，打击时注意保持适当的力量，切忌粗暴[1]。

**四、结语**

针对医疗器械不良事件原因分析过程中汇总出的事件发生原因，对于监管部门，对于医疗机构，尤其对于生产企业在医疗器械风险控制方面均具有一定的参考意义。（一）监管部门应开展医疗器械法规、规章及规范性文件的制修订工作，使得医疗器械有法可依，有规可循；应加强医疗器械上市后监管，定期收集汇总医疗器械在上市后出现的不良事件、警戒及召回事件，并及时发布公告；加强对医疗器械生产企业的监管，通过对医疗器械生产企业的监管以规范其生产流程，从源头上有效避免不良事件的发生；同时应持续推进医疗器械监管科学研究，构建基于精准风险控制的评价监管体系。（二）医疗机构应加强培训和管理，临床医生应掌握规范的手术要求及器械的操作技巧。应加强医工结合的作用，临床医生可就医疗器械在临床使用过程中的好或不好的问题与器械设计工程师交流，使临床医生能够更全面地了解所使用的医疗器械，也有助于器械设计工程师更好的设计或改进医疗器械。应加强临床康复指导，提示患者在术后的注意要点，防止患者因过早活动或操作不当导致植入物过早失效。同时应提高临床医生对于医疗器械不良事件的认知，及时规避医疗器械的使用风险，并能收集和上报医疗器械不良事件。（三）生产企业应加强医疗器械产品全生命周期风险管控，充分识别医疗器械产品潜在风险，并采取适当措施将风险降低至可接受水平。应加强原材料控制，采用符合标准要求的原材料进行医疗器械生产制造，避免因原材料导致的医疗器械安全有效性问题。应加强产品的设计开发流程控制，确保设计输出能够满足设计输入的要求，设计出结构合理，性能满足临床使用要求，安全有效的医疗器械产品。应严格控制生产环节的各个流程，关键生产工艺经过严格的验证和确认，医疗器械产品放行前严格把关，确保终产品质量符合产品技术要求及临床使用要求。

参考文献：

[1] 朱俊昭,王福贵,邹扬道,张执,娄颜伟.人工髋关节置换术后并发症临床分析及处理对策[J].中国伤残医学,2010,18(5).

[2] 崔鹏,姜文学,范猛,万彦林.人工髋关节表面置换术后血清金属离子浓度测定及影响因素分析[J].中国修复重建外科杂志,2017, 31(4).

[3] 郑季南,洪庆南,方钧,庞有旺,陈敏葵.全髋关节置换术后早期常见并发症防治[J].临床军医杂志,2015,43(4).

[4] 徐昭乐.人工髓关节置换术后感染原因及防治措施[J].中外医疗,2012，第2期.

审评四部 吴静 金乐 董利华 刘斌 供稿

