

美国超声心动图协会专家共识  
超声心动图成像在临床试验中的应用：关于超声心动图核心实验室标准的共识  
获美国心脏病学基金会支持

Pamela S. Douglas, MD, FASE, Chair, Jeanne M. DeCara, MD, Richard B. Devereux, MD,  
Shelly Duckworth, RDCS, Julius M. Gardin, MD, FASE, Wael A. Jaber, MD, Annitta J. Morehead,  
RDCS, FASE,

Jae K. Oh, MD, FASE, Michael H. Picard, MD, FASE, Scott D. Solomon, MD, Kevin Wei, MD,  
and Neil J. Weissman, MD, FASE, Durham, North Carolina; Chicago, Illinois; New York, New York;  
Hackensack,

New Jersey; Cleveland, Ohio; Rochester, Minnesota; Boston, Massachusetts; Portland, Oregon;  
Washington, DC

中文版翻译：北京大学人民医院心脏中心 于超 朱天刚  
美国洛杉矶比弗利医院 蔡理英

## 目录

### 简介 755

- I. Matching Trial Requirements to Optimal Use of Core Laboratories 对合理应用核心实验室的匹配试验要求756
- II. Echocardiography Core Laboratories: Responsibilities and Organization 超声心动图核心实验室：职责与组织 756
- III. Overall Approach to Specific Clinical Trials: Importance of the Image Review Charter 特定临床试验方法总论:图像分析章程的重要性757
- IV. Clinical Trial Study Design 临床试验研究设计 759
- V. Clinical Sites 临床单位759
- VI. Image Analysis 图像分析760
- VII. Image Handling and Data Management 图像处理和数据管理761
- VIII. Quality Assurance 质量保证 762
- IX. Table of Contents Statistical Analysis Plan 统计分析计划 762
- X. Regulatory Considerations 管理考量763
- XI. Measurement of Core Lab Efficiency and Accuracy 对核心实验室效率及准确性的评估63
- XII. Professional and Practical Considerations 专业问题和实际问题764
- XIII. 未来的研究方向 764
- XIV. 总结 764

## 引言

心脏超声成像技术在心血管临床研究领域中扮演着重要角色。超声心动图对心脏的结构、功能、以及血流动力学的无创性评估，可以为我们评价药物以及设备的安全性和有效性提供必要的的数据，同样也能帮助了解疾病机制及治疗获益。超声心动图同样可以用来评估是否符合入选标准、提供替代终点、指出未来研究方向，协助制定最佳的临床监测方案。然而，以上这些信息的价值高度依赖于合理的规划、成像质量、数据分析的质量及是否合理的将分析结果整合到整个试验中。

不同于其他的心脏诊断性检查如心电图，<sup>1</sup>超声心动图在临床研究中几乎没有指南或者监管条例来指导其合理使用和分析。一些国际标准，如国际标准化组织9001:2000质量管理体系或国际标准化组织/国际电工委员会17025实验室检测和校准条例，可能对超声心动图核心实验室（Echocardiography Core Laboratories, ECLs）的构建提供泛泛指导意见，<sup>2</sup>但针对性不强。由于美国食品及药物管理局（Food and Drug Administration's, FDA）内部标准的缺乏，不同试验可能会面对不同的监管要求，主要取决于该试验受FDA哪个部门的监管。这就可能引起资助者与研究者之间的误解，导致不能合理的设计及资助实验的影像学部分。实际上，从近期的试验中也可以看出我们需要一个更加严谨的具有前瞻性措施来规范超声心动图检查以确保所有检查结果的说服力。在关于心脏再同步化治疗(Cardiac Resynchronization Therapy, CRT)反应性指标研究(PROSPER)的结果中，其中的一个是关于CRT反应性的超声心动图指标，但因为受到参与的三个超声心动图核心实验室一致性欠佳及在某些测量指标上重复性较差的限制，被证实难以阐明其有效性。<sup>3,4</sup>同样的，在高胆固醇血症中依替米贝和辛伐他汀促进动脉粥样硬化斑块回退的研究(ENHANCE)中，对降脂药对颈动脉内中膜厚度影响的结果饱受质疑就是因为使用了单帧的图像而不是动态图像，其中17%的超声数据遭拒。<sup>5</sup>研究显示ECL越来越多的应用于大型的临床研究，尤其是那些注册申请影像学终点的大型多中心研究。

应用ECL有很多优势；但也有些诸如增加花费和提高了复杂程度等潜在的不利之处。有几个研究显示核心实验室的优越之处主要在于降低了测量结果的变异性和提高了其准确性。<sup>6-8</sup>这很大程度上是因为核心实验室通常仅有少数几个经验丰富的观察者，而当地医院通常由很多经验参差的观察者来判断。更好的精确度可以带来试验效率的提升，因为这样研究样本量的需要可能较前减少。确实，提高精确度至关重要，因为它完全可以影响一个试验的结果。在一个评估左室容量和功能的试验中，只有ECL的测量值对随后的临床终点有有效的预测价值。<sup>6</sup>在肿瘤化疗领域中，一篇回顾性文章研究了不同参与单位对X线检查、CT、正电子发射断层成像的阅图结果的差异，发现这些差异在一些案例中改变了判断结果，FDA至少在一例研究中推迟批准。<sup>9</sup>因此，对ECL最佳实施方案的定义及认真执行是临床试验研究更有效、更高效的必备步骤。

美国超声心动图协会（American Society of Echocardiography, ASE）此前的声明，“在临床试验中应用超声心动图的建议”，<sup>10</sup>阐述了高质量的图像在一个研究中的重要性。它对一些超声心动图的常用测量做了推荐，比如左心室射血分数和重量的测量，但是它没有进一步的阐明核心实验室的角色和责任，也没有规范从业人员要求、研究设计、图像回顾流程、实验室的管理、信息技术和数据的统计分析等其他问题。

同样也没有别的推荐或者指南来解决这些问题。因此，目前在这些领域非常需要一套清楚明确而且能被广泛接受的“最佳实践指南”，这也是制定这一标准化规范专家共识的核心。

### I、对合理应用核心实验室的匹配试验要求

影像学，尤其是超声心动图，必须将其放在整个试验过程中去对待，那样的话监管要求（如果有的话）以及影像学所扮演的角色也将明确。核心实验室所扮角色将很大程度上取决于其所受监管的类型（如，FDA和非FDA）、超声心动图在试验中应用情况、数据分析的复杂程度、如何对数据库进行分析和解读及试验的类型。例如，小型的、研究者发起的研究，对超声心动图的需求就是用做评估，而不是用做安全性或有效性指标，这有别于大型的、关键性试验或者为监管审批而进行的3期临床试验对超声心动图检查的需求，这时候复杂的超声心动图检查需要对关键的安全性和有效性进行评估。核心实验室在实践过程中都必须妥善的跟每个试验的需求相匹配；最佳的操作规范也需要因地制宜。基于本文的目的，我们将超声心动图在临床试验中的应用分为了3大类并贯穿于全文中（见表1）。

这些分类是为了解决临床研究中将超声心动图作为生物测定的问题（例如有潜在引起心血管反应的新药或者新的心内植入装置的评价）。这些分类并不是一成不变的，而是更倾向于为研究的设计和提供一个框架。此外，也适用于核心实验室超声心动图技术评估试验部分（例如造影剂的研究），其中包含整个超声心动图采集的操作特点。在后一种情况，总体试验方案必须着重于临床效果和新技术的影响，即使核心实验室的功能是图像阅读但这仍与生物测定十分相似。

我们也意识到，一些试验难以分门别类，监管政策也可能有所不同。另外，在指导超声心动图检查和ECL具体操作使用的时候，其他一些影响因素也应考虑在内。这些因素包括但不局限于，试验的规模、参与试验的单位数目以及ECL在图像处理或者判读过程中的直接参与。此外，在试验过程中影响因素会发生改变（例如，站点内培训的程度和所需的监管超过预期），依据最佳的实践指南运行的ECL也需要不断地调整来适应这些改变。

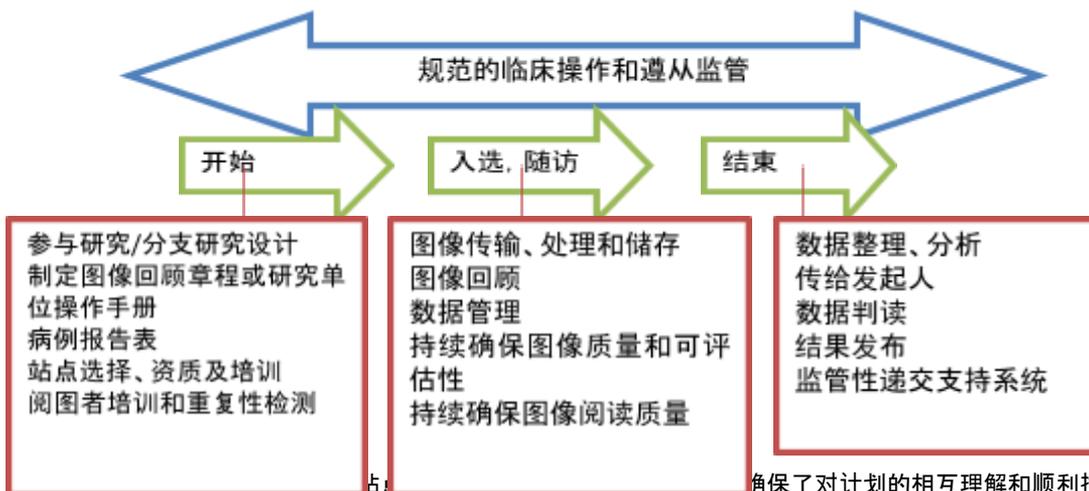
### II. 超声心动图核心实验室：职责与组织

ECL的最终目标是确保超声心动图数据在支持或者反驳整个试验假设或者其部分假设时足够可靠。这个目标通过减少评估的差异性可以实现，这也能相应的增加一个研究的说服力。有鉴于此，ECL对于一个临床试验所能提供的具体服务将不限于收集、解读、量化超声心动图数据，还能够：（1）对研究或者分支研究进行设计，（2）训练超声技师及其他图像采集相关人员，（3）图像采集的监管，（4）分析超声心动图数据，（5）提供质量保证（quality assurance, QA），（6）信息技术服务（例如图像管理[数字化，传输，储存]和数据管理），（7）数据解读，和（8）准备数据汇报，书写文章稿，准备递交评审（见图1）。

表1临床研究中超声心动图应用分类

分类	描述
A	任何研究，包括FDA或别的监管组织监管的或者已经注册过的研究。尽管缺少具体的影像学指导，但遵从FDA监管的通用要求，需要最高等级的实践要求。
B	研究没有纳入括FDA或别的监管组织监管，但是其牵扯到复杂的成像技术或者使用了超声心动图指标作为主要的或者次要的有效性或安全性终点。
C	研究没有涉及监管、复杂的成像技术或者超声心动图指标作为终点。

## 超声心动图核心实验室工作流程



对于任何试验ECL所提供的具体的服务是取决于不同的监管类型、试验的复杂程度、超声心动图数据在试验中的角色。

因为不管是操作还是临床方面，超声心动图图像的获取及从这些图像中测得的数据都取决于操作者，人为误差、不可避免的疏漏都会导致不愿看到的差异。诸多大大小小的不利因素可以妨碍超声心动图的应用，这包括资料缺失、设备不统一、对某项试验经验不足。ECL的主要目的是定义和规范图像的获取和分析、

培训超声技师和阅图医师、图像及数据管理及进行图像分析处理。这些内容应当组成综合的整体对ECL运作的方方面面进行质量的评估及提升，同样也对特定研究进行质量控制。下文对整个质量评估体系进行了详细的讨论，内容包括了系统、程序、定义，这可以确保试验的精确性和所有操作和数据的完整性，也及对标准操作程序的建立完善和定期审查、临床相关的人员继续教育、严格遵守临床操作规范。尽管在质量保证体系的设计与实施上尽最大可能的提高超声心动图数据的重复性和精确度，也不能消除所有的变异性，但是这可以保证将图像采集和定量分析时的误差降至最低。<sup>8,11-13</sup>理想情况下，ECL本身即被超声心动图实验室认证协作委员会认证，或与被认证的实验室有紧密联系。对总体的和研究相关的质量控制细节的讨论在下文的推荐中穿插讲述，因为一个成功的ECL必须将质量控制整合到每天的工作当中，而不是将他当成一个单独的活动。

#### 核心实验室人员组成

尽管大多数参与大型注册研究的核心实验室会包含各种人员，但ECL的主任对ECL各方面都负有主要监督责任。主任可以是某项研究的主要研究者（principal investigator, PI），该项职责也可以由另一位有资质的人员承担。主任通常有一个项目主管（project leader, PL）或者技术主管（technical manager）助理，以确保ECL的总体职责及每个独立的研究质量和有效运行。对于每个研究，PI和项目主管应当与其发起人和其他关键人员密切联系（如监督委员会、数据整合中心、PIs、及试验涉及的来自各临床中心管理者和协调员）。根据每个研究的性质不同，ECL的PI可以作为也可以不作该研究的总PI。根据所提供的规模和所需的服务，ECL的其他人员还可以包括判读医师、超声心动图检查技师、超声检查主要负责技师和读图技师、临床研究协调员或助手、信息技术和数据管理人员以及生物统计师。一个ECL也可以考虑任命一个质控或监管专员。基于某一个ECL的规模和复杂程度，同一个人可以担任多个以上职位。例如，超声检查主要负责技师可以担任一个项目的带头人和临床试验的协调者。不同的核心实验室人员及其头衔可以多种多样，需要什么样的人员配置应当基于实验室要提供给发起人什么样的具体服务。为每一类试验核心实验室能够提供的服务和人员列于表2中。在这里十分有必要强调的是，没有所谓的某个最佳的核心实验室组织架构或者程序，列于表2不同人员角色只是代表一个ECL配置诸多可能中的一个。较特定的组织结构来说，更重要的是责任的分配，这些责任涉及程序、步骤及确保临床方面的卓越性。

表2 ECL的功能及核心人员

服务	举例	核心人员	研究分类
<b>试验设计与支持</b>			
与临床研究机构和发起人交流	确保试验过程和流程在研究起始和开始后都能达成一致意见，且该过程在核心实验室的领导下完成；确保图像采集流程的制定和批准。	PI, PL	A,B,C
试验设计	起草总体的临床和超声心动图方案、策略和步骤；临床基地的选择；对设备的选择提供建议等。	PI	A,B
生物统计	计算样本量，确定统计学方法	PI, 统计员	A,B
试验中持续的沟通	向督导委员会及赞助方更新最新信息，与临床中心沟通，参与远程会议、监督、做进度报告等	PI	A,B,C
试验后支持	主要的及次要的文章摘要、全文的书写，数据共享等	PI, PL	A,B
出席委员会	担任执行/督导委员会职务；试验发布委员会成员	PI	A,B
<b>图像获取</b>			
超声心动图草案制定，设置工作准则和规程	决定研究所用的超声心动图参数，制定超声心动图操作手册	PI, LS	A,B,C
制定和实施研究的相关材料	图像采集方案、操作手册、分析方法和说明，带有工作说明的个案报告和数据收集表格等	PI, PL, LS, CTC, 统计员	A,B,C
培训项目的制定和实施	研究中心资格认定；制定图像获取和传送的培训手册和材料；培训各中心的超声技师和超声心动医师；培训核心实验室的超声技师和阅图医生	PI, PL, LS, CTC	A, B, C
生物统计学	回顾数据记录表和说明及数据传输格式等	PI, 统计员	A, B
<b>图像分析</b>			
数据接收和上传	审查收到的图像，对各站点进行质控反馈；上传至数据分析工作站	SS, CTC	A, B, C
数据分析	选取用于分析的数据部分，依方案进行数据分析，定量分析，阐释研究等	PI, LS, SS, SE	A, B, C
数据转录	将数据转至病例报告表或别的数据库等	LS, CTC, PL, 统计员	A, B, C
生物统计学分析	数据查询和清洗	统计员	A, B, C
<b>质控</b>			
研究数据	确保高质量超声心动图图像的精准获取，可重复性，各站点监督，反馈给各临床站点，在必要时对超声技师的再培训等	LS, CTC	A, B, C
审核人	最小化观察者内和观察者间的变异性，减少偏倚，监督，必要时再训练等	SS, SE	A, B, C

设备	超声心动图系统常规测量的校准	LS	A,B
生物统计学	用统计学方法评价观察者内和观察者间变异和偏倚，计划任何必要的矫正措施等	PI, 统计员	A, B, C
标准操作程序	设计方法跟踪、处理、分析课题，内部质量保证，培训流程，双盲设计等	PI, PL, QAO	A, B, C
合规性	监管保证参与人员经过足够的训练并且能够执行标准操作流程	PL, QAO	A
审计	定期评审、检查整个核心实验室及研究相关的流程、步骤、设备和文件，来保证遵守良好的实践和监管要求	QAO	A, B, C
信息技术		PL, CTC	A, B, C
图像管理	录像资料数字化，加工（识别）图像，确保图像转换符合CFR11部分的指南，数据存储等	CTC, SS	A, B, C
数据传送和管理	设计电子或者别的方法将研究中心的数据传输到ECL，确保符合11部分，处理和检验数据，维护审计和数据路径，数据存储和备份等	PL, CTC	A, B, C
结果交流			
文章署名	核心实验室成员作为发表课题主要结果文章的作者；建立文章发表计划	PI	A,B

CFR, Code of Federal Regulations 联邦法规; CTC, clinical trial coordinator 临床试验协调员; LS, lead sonographer, 超声负责人; PL, project leader 项目主管; QAO, QA officer 质控部主任; SS, study sonographer 或 physician primary reader 超声技师初学者或初级读图医师; SE, study echocardiographer 超声心动医师或 physician overreader 判读医师。

表 3 图像分析章程问题

---

成像章程的定义和目的
图像在研究设计中的角色
图像的获取和汇总
图像资料的接收追踪和质量控制
独立审查的设计
独立审查的方法学
筛选和培训独立评审员
与各中心和发起人沟通
附加材料
参考文献
图像获取协议
追踪表格及资料
图像流程图

---

### III. 特定临床试验方法总论:图像分析章程的重要性

所有A类临床试验需要支持ECL操作的方方面面的开发与维护的文件。这些文件通常包含于图像分析章程里，但是ECL或者发起人也可以在一系列别的文件中完成（如标准操作流程，超声心动图终点指标的预先规划，以任务为导向的协定书和/或特定的记录日志）。正如本文所述，一个图像分析章程包含所有的相关文档，如图像资源列表、成像标准、接收处理准备归档图像的程序、读图和评估的程序、各式质控方法学（表3）。这个文档通常提交给或者能被监管机构审阅来存档和支持临床试验中的图像使用。同样也是加强核心实验室人员、发起人、试验的领导层互相沟通的重要的工具。这部分主要强调这些文档对于ECL执行A类试验的必要性。如果这些文档被分散阐述，他们彼此间以及与临床试验必须相互协调一致。因此，一份独立的文档作为综合的图像分析章程通常是首选方式。

#### 试验中超声心动图的角色

图像分析章程必须将临床方法与超声心动图应用联系，并且清楚的解释为何需要应用超声心动图，将如何应用，将会如何解读以便能够链接回主要临床试验的目的。超声心动图的角色是驱动ECL的操作规章与临床中心、赞助方、合同研究组织和/或监管机构的相互联系。

#### 超声心动图的获取

ECL应该建立超声心动图获取协议为临床中心如何进行超声心动图操作提供说明。因此，ECL成像章程需要详细说明各站点需要完成何种培训和怎样保证培训合格。同样也要强调各站点如何去存储获得的图像资料。例如，存图的选项包括：（1）数字或模拟格式，（2）符合或不符合医学数字成像和通信（Digital Imaging and Communications in Medicine, DICOM）标准及具体媒介。

#### 接收追踪和质控

图像分析章程应该强调在各站点的图像存储和至ECL的传输，包括其产物的审查跟踪。图像分析章程同样也应重视分离识别、分类和存储媒介或者文件缺失的补救。任何追踪和处理偏差的方式都应该包含在图像分析章程里。

#### ECL独立的审查设计和方法

ECL主任与临床试验的负责人一道，来设计核心实验室如何进行分析的记录。设计和方法学问题的所有方面都应该在研究启动前确定，并且记录于图像分析章程内。

#### ECL读图医师训练

所有涉及人员包括超声心动读图医师的资质和所需的训练应当详细说明和记录，包括正在进行的训练和替换读图医师的程序及查漏补缺。

#### IV. 临床试验研究设计

超声心动图在临床试验中可以扮演数个角色，超声心动图如何整合到整个研究计划中取决于它在该研究的特定角色。我们推荐核心实验室的PI应当与试验的督导委员会紧密合作，通常作为委员会的常务委员或委员，尤其是在A和B类的试验中。如果超声心动图被用来筛选或确认病人符合研究入选要求或提供安全性和有效性一级、二级终点，像上述这样的参与其中是十分必要的，同样如果超声心动图被用来提供机械力学数据来完成一级终点也能获益，尤其是计划使用复杂的图像时。在所有的试验中，ECL主任应当参与超声心动图数据分析计划的制定和执行，使之与整个研究分析计划协调。超声心动图数据的分析应当遵循美国超声心动图协会（ASE）的现有标准。

当超声心动图在临床试验中用作安全性或有效性指标时，应当在研究草案中预先设定好特定的终点或指标。如果这些终点是反映有效性的主要指标，就应当详细介绍计算这些指标需要样本量的统计学方法，这主要是基于ECL测量这些指标的变异性、不同治疗组之间出现可检测到的有临床意义的差异的假设、所期望的I类误差，以及能够检测到有临床意义的差别的效力。对于A类研究，持续的评估有价值图像的收益可以确保超声心动图数据和病人入伍的研究样本量的完成。最终，一些研究（尤其是得出阴性结果的）可能想要使用实际积累的样本量及试验中测得的变异性进行回顾性的重新计算再整合进最终分析。

#### V. 临床站点

整个研究过程，ECL始终与临床站点保持联系，这些联系的内容和质量对于研究的成败至关重要。除了提供图像采集方案和进行资质认证，ECL可以像“教练”一样来激励各站点始终保持质量和遵守协议。

##### 站点选择

由于合格图像的获取对于临床试验至关重要，严格的站点选择能够提高超声心动图数据的质量，<sup>14</sup>所以临床站点选择和资格认定对于试验至关重要。然而情况随图像获取的复杂性和试验类别而变。对于A和B类试验，我们不认为所有的临床实验室均有资质提供可靠的必须数据。理想情况下ECL与临床站点的互动应该从站点选择开始，因为核心实验室所能提供的协助将有助于发起人查找、选择和评定一个站点是否能够及时提供合格的高质量图像（更多细节见下文）。该中心必须能够确定一名超声心动图医师作为PI。

##### 站点人员

超声心动图技师对于A类试验是必须的，也可以作为各站点的PI或者co-PI，而且也应该进入到各中心的审查委员会。理论上，1到2位超声技师按照某个特定研究的超声心动图规章进行培训，由他们实施整个研究的超声心动图检查，但是规章应该说明这是否是必须的或者各站点可能聘用其他符合资质的超声技师。各站点超声技师的训练、经验及所需认证应当与所需图像的复杂程度和试验的类别相适应。每一个ECL应当有一个关于各站点超声技师的数据库，理论上，在关系到研究质量或规章的遵从时应当提供资质参考和给各站点提供反馈。

##### 站点工作手册

ECL会提供一个针对超声心动图规章的站点操作手册，内容包括成功完成和传输研究图像所需的表格和说明。图像获取指南是站点工作手册的一部分，它指导站点内的超声技师按照试验的某些特定需求来执行超声心动图检查，包括所需的超声心动图切面，需要采集多普勒和彩色血流信号的部位，如何选择机器的某项设置等。站点工作手册同样也可以包括略缩的协议，可以在检查中十分方便的查阅（超声技师检查列表）。提供超声心动图成像和技术上的小提示，教材像DVD或者训练网站。此外，站点工作手册也包括如何将超声心动图资料传送到ECL的一些细节，包括追踪表格，其他超声心动图相关的病例报告表，质控反馈程序及核定。站点工作手册必须由发起人批准，而且会成为该研究图像分析流程的一部分。

##### 站点培训

当站点被确认后，ECL有责任培训站点的主要超声技师以及别的关键人员，包括指导图像采集协议和图像传输的深度审查。最初的训练可能通过电话会议、现场访问或者在研究的启动会上，可以通过网络或者书面训练材料作为补充。

##### 站点资质和初始站点质量评价

培训一旦完成，ECL将会评估每个站点的使用情况，起码，将可用的设备、软件和为协议充分的收集所必须切面的扫描技术及关于数据格式及传输的能力（如录像带、CD-ROM、DICOM）进行登记备案。我们推荐每个站点在受试者招募开始前至少完成一个按照ECL批准的取图协议进行的并通龔评估的超声心动图检查。对于复杂的、A类研究，每个参与的站点超声心动图技师可能需要通过提交一个按照图像获取协议完成的超声心动图检查来获得资质。尽管过程已确立，这个步骤也可以作为正式研究开始前的“排练”，同样也是培训的一个方式，能够使站点和ECL在受试者入选和实验数据收集前迅速早期处理任何可能出现的关于图像、人员、技术或者传输的问题。在审核完用于资质评审的超声心动图以后，ECL应当向各站点和发送一个关于资质认定结果的评审意见。对于质量较差的站点应当就其所缺失的关键问题进行培训。如果开始时一个站点或者超声心动图技师不合格，需复审或者重新提交将保留他们参与的机会。

##### 试验进行中的站点质控

ECL应当在整个试验期间持续不断的进行质量控制和方案改进。有些研究会不断地提交图像资料，在一个互相约定的时间段内ECL应当定期向站点和发起人提交一个关于图像质量和采图合格率的报告。ECL应当追踪和定期向发起人及站点报告超声心动图图像品质，制定一个与发起人和站点沟通的关于

欠佳图像的计划。应该要求站点进行符合可接受水平或者高于该水平的检查；如果一个站点达不到这个要求，就应当进行重新训练。如果这样还是不能解决问题，研究的发起人应该问责，可以考虑中止该中心的病例入选。

#### VI. 图像分析方案

一个图像分析方案应该是由ECL起草并经发起人同意的书面文件，它描述数据分析的每一个步骤并且是读图章程的重要组成部分。内容包括人员信息（读图医师，技术人员，替代计划），培训计划，分析工具（供应商软件的品牌及版本），超声心动图测量（定义，计算，合适的引用），超声心动图分析（测量的心动周期数，图像质量不佳或者不合格的定义），质量评估和控制策略（观察者间和观察者内变异性，读图者漂移）。图像分析方案的构建需要很多决策，而不是仅仅如何最优的测量一个特定参数。例如，一个纵向研究，需要决定超声心动图分析是否应该独立的随着时间进行或者批量完成来避免时间偏差。如果一个纵向研究是设计用于分析随着时间而进行的变化，超声心动图可能既可以随着时间独立分析也可以在试验最后放在一起分析以提高检测某一特定参数的敏感度。在分析过程的很多其他方面也应该提前决策而且应该由发起人批准。这些方面应该包括，但不限于，准确的分析方法、软件和分析设备；将分析每一个超声心动图的阅图人数，和他们将进行的初步测量的部分或者全部参数；误差评判过程；阅读者间及阅读者内变异评价方法；何种盲法是必须的（场地，时间等）及将会如何完成；是否需要进行中期中分析，和谁将知道分析结果。

ECL使用超声心动图病例报告表来收集相关的超声心动图图像资料，而且在试验启动之前需要经试验的发起人和ECL的PI批准。数据部分可以包括所有的超声心动图测量值本身，标识（站点标识、受试者标识、受试日期和类型[即，基线、干预30天后]，各场地超声技术人员名字、成像方法[例如，经胸超声心动图和经食道超声心动图]）、受试者信息（例如，身高、体重、血压、相关的服药史）、备注的空间、及判读人员的姓名和日期。需要注意的是，试验总体的数据收集可能会不包括那些对于试验无关紧要的超声心动图测量值。

#### 图像分析人员

超声心动图分析应当由超声技师和医师小组进行。所有的读图者都必须有文件证明其按照研究图像分析协议经过全面训练，并且在分析之前应该证明有合适的观察者间和观察者内变异。

#### 初级阅图医师的角色和资质

由初级阅图医师对研究开始的质控图像进行判读并对站点进行反馈。如果图像是可以接受的，初级阅图医师在不知晓研究的临床背景下，依据分析计划测量研究相关的指标。ECL初级阅图医师必须对临床研究有深入的理解，并且有记录在案的人体研究试验原则与实践的培训，最好是具备现版的证书（由美国医学超声诊或心血管诊断注册机构颁发[成人超声心动图，儿科超声心动图，和/或血管超声]）。初级阅图医师必须要有对于试验所需丰富的相关经验，无论有多简单，就像射血分数的测量，还是很复杂，像灌注显像或者心脏再同步化治疗的分析。

#### 审阅医师的角色和资质认证

审阅医师的角色是执行最终的审核和签署超声心动图检查，不管是初步阅图还是对初步阅图准确性的复审。哪个测量值需要审阅医师亲自执行或者复审取决于该指标的复杂程度，试验的分类和ECL的政策。在A类试验，100%应该由审阅医师进行分析，其他研究中，至少有一部分的初级阅图医师的工作应该复审以控制质量。审阅医师必须具有培训记录和研究所需的相关知识，对临床研究有深入的理解，并且有记录在案的人体研究试验原则与实践的培训和好的临床实践记录。另外，需要更多的证照，比如（Core Cardiology Training Symposium, COCATS III）培训和目前的超声心动图全国委员会的证书。

#### 新工作人员的入选

很多大型试验在研究进行期间不可避免的要增加额外的人员或者人员替换，这就需要ECL要有人员替换的相关方案。对于长周期的研究，研究相关人员及其职责按照历史时间路径进行管理可能更加有效。当在临床站点，新来的ECL超声技师及医师应当满足所有研究相关的文件及程序要求，并且在开始进行分析之前接受相关任务的培训。而且，要对观察者间及观察者内变异进行检测以确保在可接受范围内。

#### 图像阅读和分析的原则和操作方法

数字化的图像为核心实验室提供了图像获取和存储的解决方案，允许远程阅图和图像分析，可使用电子校准和电子卡尺，存储基准图像，提供随机存取文件和数据，和消除了因为模拟记录转换所造成的图像质量的下降。但是，需要格外注意，在获取图像时以及数字化图像存储会造成超声技师限制每个切面所需的心动周期数。ECL制定一系列的规章来确保符合规范的临床实践和联邦法规，包括

- 只有分析某一特定研究的超声医师团队可以接触图像及数据文件；
- 保持电子审查追踪每一次使用或者修改图像或数据，包括每一个纳入数据库的测量值；
- 在一个研究过程中避免改变已有数据格式、分析软件及电脑显示器（改变分辨率）。

提高阅图质量的策略包括在选择“最佳帧或周期”之前需要查看研究的全部影像；记录所有二维，多普勒或M型测量值的静止帧；和贯彻实施质控策略（见下文附加讨论）。

#### VII. 图像处理和数据管理

##### 图像传输标准

理想情况下将图像传输至ECL应当使用数字技术和内部校准的DICOM格式。因为一些站点实验室可能使用录像带，CD-ROM，DVD和一些非DICOM格式，ECL应当能够处理和传输所有格式。ECL必须有分类和去标记的计划策略。我们鼓励将原始的超声心动图资料保存在各站点并将一份复印件通过邮件发至ECL。如果存于录像带的图像，应当考虑将原件寄出而站点保留复印件，这样ECL就可以从更高质量的文件中获取数据。如果超声心动图数据被用作病人入选的标准，它应该通过给予网络的电子化传输途径至ECL以缩短图像传输的时间。最终，电子或数字系统应该作为图像传输至ECL的标准，并作为查询站点、质控和对于特定方案的依从性的反馈的工具。

##### 图像管理

当核心实验室接收一个研究时，应该将它录入ECL的数据库，应包含以下信息：方案名称，临床站点，研

究的ID, 超声心动图日期, 数据接收、存储位置、追踪编码、审核日期及有关产生的任何疑问的信息。这个日志应与研究整体的数据库一致。将接收的研究资料复制到ECL的工作站, 作为有唯一ID编号的数字视频存储在图像服务器中。录像带和CD-ROM或DVD存储介质本身应当保存, 返回给各站点或按照预先协议发送给研究发起人。在研究完成以后应该按照合理的制度或联邦条例对研究相关文件储存的要求, 将核心实验室图像和数据保存在一个安全的环境。

#### 数据管理

测量数据及其派生变量手动的输入到核心实验室的病例报告中, 或最好通过电子化存储到与CRF表一致的数据记录中。如果手动记录, 数据输入错误率 $>0.5\%$ 需采用复式分录, 但由于费用及人员限制可能很难实现。然后对数据进行质量评价, 利用预先设定的区间范围和其他方法进行检查, 并对异常值重申原始图像(必要时加以矫正)。将有质量保证的数据发送给试验发起人, 或者通过预先确定的、发起人允许的电子文档格式发到数据协调中心。数据格式的预先确定需要ECL和发起人之间签署数据传输协议。在试验早期最好用测试性的数据练习传输来确定输出文件的格式及电子数据库的兼容性。核心实验室应该有其本身的有合理审核跟踪验证的数据库, 用于质控、数据备份, 用于做进度报告、质控和论文撰写。

#### VIII.质量保证

在任何一个超声心动图研究中, 很大部分的变异性是由图像获取方面的差别造成的。上文中提到的方法就是用来降低该变异性的。另外, 每个核心实验室必须确定如何对测量和分析过程的变异性进行评估及将其最小化。

#### 持续进行的图像测量和分析质量评估

对于任何ECL分析来说, 针对研究的质量控制措施在研究测量和分析中至关重要(见上文站点质控内容)。为此, 每个核心实验室都应当前瞻性地制定一个研究计划, 介绍所用的研究方法和定义, 及计划用到的重复性分析方法, 包括图像的筛选、测量及任何预期的准确性评估。如有必要, 该计划可以补充到有质控结果和矫正措施的试验中。尽管尚没有公认的方法, 但每个核心实验室至少应对A和B类试验有计划实施, 测定每一个首次和再次阅图者测量核心变量的观察者间和观察者内变异性。这应早于分析过程的开始, 如此一来, 可以排除混淆因素及改正缺陷。对为期多年的研究应在试验过程中重复进行来确保变异性维持在一个可接受水平。这可有助于“校准目测”, 使每个阅图者的测量近似。更加重要的是, 遵守一个结构合理的质控方案可以减少数据的损失和确保最终结果的可信度。

在横向和纵向分析中组间差异的识别取决于预期效果(组间差异)和在绝对值或其随时间变化的组内变异性。因此, 采取措施在确保没有产生过度偏差的同时使数据变异性最小化十分重要。以下的策略或许会有帮助。

#### 时间偏倚

时间偏倚是在超声心动图阅图者在不同时期超声心动图研究中改变测量方法产生的问题。例如, 在青少年冠状动脉风险发展(CARDIA)的研究中, 其中一个阅图者在间隔四年的两次检测中明显的改变了她测量左心室参数的方法(原因不明)(J. Gardin, personal communication, 2008)。该问题在让该阅图者采用盲法重新分析两次研究后解决。试验中超声心动图阅图协议需要嵌入到质控措施中以便监测时间偏倚和制定校正措施来应对将出现的偏倚。

#### 并行阅图与分批阅图

超声心动图或别的成像方式的普遍经验认为在连续的研究中并行阅图较分批阅图相比降低了变异性。这在定量评估瓣膜反流情况下最为显著,<sup>15</sup>在左室射血分数、左房面积和组织多普勒指标不尽一致。<sup>16</sup>然而, 在一个研究中,<sup>17</sup>并行阅图降低了主要的超声心动图测量结果的标准差, 但是大大的降低了用来反映疗效的变量的变化。这就建议我们如果疗效低于预期并行阅图可能不能自动有效的提高研究的说服力。并行阅图的一个潜在的不利因素是在治疗不能采用盲法时将导致偏倚, 例如经皮换瓣治疗。

#### IX.统计分析计划

##### 测量精度和准确度

任何大型研究中都应评估观察者间和观察者内变异性来检验关键测量值的精确度。通过深入的研究来检验超声心动图测量值的精确性在临床试验的过程中很难进行, 但可以参考以往文献获取关于一些超声心动图测量研究间相应数据的变异性中。<sup>13</sup>

少数情况下, 如果需要对测量的精确度进行更深入的评估, 可以通过重复进行超声心动图检查, 且不予治疗或改变受试者其他特征的方法, 来确定关键测量值之间的差别。更多超声心动图精确度的测定已经超出本文的介绍范围, 但在早前的美国超声心动图协会声明“超声心动图在临床试验中应用推荐”<sup>10</sup>中已经做过讨论。简而言之, 精确度可以通过与假设的情况相比较来检测, 或将超声心动图数据与别的检查数据进行比较, 比如心脏核磁共振成像。实际上, 试验中这种假设情况的应用因精确度普遍提高正在逐步减少, 而且, 如果认真解决了精确度的问题, 假设往往可以保证准确性。

##### 缺失数据和截尾数据的处理

在一个研究过程中的, 即使多次规划超声心动图测量仍会缺失数据的情况并不少见。处理缺失数据的方案应该是总的研究分析计划的一部分。处理缺失基线数据的一个方法是将该病人的超声心动图测量值作为“随机缺失”数据从试验中的变化量分析中剔除。如果基线后的测量值缺失, 既可以在某一个随访点至要观察差异的点之间排除掉有缺失数据的病人资料——来确保测量值有一个可比较的间期, 但会降低试验效力——也可以直接跨越到最后的可用测量值。尽管有方法可以从可用的测量值中估测缺失值, 但这没有被广泛的应用在涉及图像分析的试验, 而且填入数值的精确度与独立的参考标准相比可能不是最佳的。<sup>18</sup>评估是否在特定值缺失的病人与有相应测量值的病人之间存在系统性差异也是分析计划的必备部分。

##### 裁定过程: 时机及方法

少数研究设计使用两名平行阅图者, 将需要对超声心动图测量值裁定, 并使用预先设置的阈值触发裁定过程。规程既可以依赖于两名阅图者做出的一致意见, 也可以参考第三个阅图者意见, 或者由ECL的主任, 来做出明确的决断。在只用一名初级阅图者或经验丰富的复读者的研究中, 超出预定范围的数值或出现超声心动图测量值与生理学指标相比不可信的情况就会导致需要重新审阅研究的图像来确认或纠正测量值(上述质量控制优先于数据传输)。在所有情况下, 这些过程的处理与临床资料之间应该采用盲法。

## X. 管理问题

FDA将良好的临床实践定义为“在人作为受试者的试验的设计、执行、记录和报告应符合国际伦理准则和科学质量标准”。对该标准的遵守提供了公共保证，即受试者的权利、安全和康乐受到保护，该原则与其所源出的赫尔辛基宣言具有一致性，这也使得临床试验数据具有可信度。<sup>19</sup>临床操作规范指南作为标准应用到指导ECL如何运作、明确ECL研究者角色及责任和细化ECL作为临床研究实验室的功能。ECL所有的工作人员知晓临床操作规范指南并能够在操作的所有方面遵守其原则将至关重要。

### 审计

审计即为详尽的审核ECL人员、政策、实践、规程和设备的方方面面。审计的执行是用来核定某一个特定的临床试验的合理进行及核定各站点数据的产出是否是精确和完整的，或来评估ECL总体上是否遵循临床操作规范指南。ECL发起内部审计来监督其流程的质量以便在正式的审计之前能够识别及纠正存在的问题。像这样的内部审计对于完善实验室的组织及操作是极其珍贵的。

许多课题发起人会需要将审计作为A或B类试验的一部分，这应该由发起人与相关监管机构协商启动。审计员审核病例报告表和入选某个实验（或一系列实验，如果审计是面向研究人员）的部分/全部病人所有相关材料。审计将会审核诸如试验执行者是谁、执行了哪个研究相关的任务以及如何记录数据、记录在哪里，以何种精确度的记录数据，如何保证图像及数据的安全性等等相关文件记录。审计一旦开始，ECL就应在有限的时间内纠正任何发现的小的缺陷，而严重的缺陷可能导致该实验室被移出试验。尽管FDA可以对执行常规试验的任何核心实验室进行审计，但这极其少见。

### 防火墙及数据保护

ECL和各临床站点之间的联系需要防火墙来保证临床病人护理不会受到ECL图像分析的干扰。各站点应常规的进行本地研究数据的回顾以便于临床护理以及检测一些偶发事件。如果站点希望通过研究超声心动图资料提高临床护理水平，就应在本地进行单独的阅图和记录。ECL应该维持一个安全的环境以避免未授权人员的接近。数据和图像应有冗余备份存储在独立的物理备份中。

## XI. 核心实验室效率及精确度的测量

为了能更好的遵守管理制度要求，每个ECL必须展示其工作效率，包括其操作程序和超声心动图测量和分析的精确度。尽管没有具体衡量标准，初步测量由厂家、影像合约研究组织及FDA进行审议。<sup>20</sup>

本文工作组对核心实验室可能涉及的几类测量提出以下分类建议：

### A. 操作及工作流程

a、站点：合格站点的比例，从第一次图像采集到资质认证的时间，图像采集到ECL接收的时间，从图像接收到对站点质控反馈的时间，站点提出疑问的比例，解决每一个疑问的时间。

b、图像及数据处理：图像处理上传所需时间，完成图像阅读所需的时间，数据库清洗程序，最后一个病人资料的分析到清空数据库交付的时间，遵守既定的时间表。

c、数据完整性：缺失图像的比例，无效基线数据的比例，无效随访数据的比例，次优图像的比例。

B. 临床：建立和填写图像审核表所需的时间，协议偏离的次數及重要性，分类和连续数据点所需的观察者间及观察者内变异性。

C. 管理：核准预算的变异，合同的时效性及修订，协议草案的编号及范围变更。

无论最终选用什么参考指标都是为了给试验提供高质量数据的总体目标而不是简单的强调高效的处理过程，这是至关重要的。只重效率不重质量就可能会导致适得其反。合理应用确定下来的度量参数，可以为发起人和核心实验室决策制定者提高临床试验影像学领域的方方面面提供有效信息和讨论依据。

## XII. 专业问题和实际问题

### 知识产权

知识产权相关问题应提前在试验发起人和ECL之间进行讨论，并在试验开始前以合同的方式签订。很多情况下，这些产权是由PI所在的机构来决定且不能被修改。发起人有法律上的义务来遵守知识产权相关的合约规定。如此一来，就要考虑试验发起人在实验设计、试验终点和与站点签订图像获取合约中的角色。很多情况下，发起人被视为拥有这些图像资料并有这类数据的使用权，除非合同中另有其他说明。相反，如果在图像分析期间，ECL的人员发现不同于最初规定的或要求的新现象时，核心实验室也有合理分享新发现的权利。

### 试验的代表

在很多情况下，对于超声数据的结果、含义及局限性，ECL的PI会比试验的其他人员有更好地理解，尤其是在试验中的其他研究者不能很好地理解超声心动图潜在特性的情况。如果超声数据对于所检测的假设至关重要，核心实验室的PI在实验指导委员会中的职位主要是确保对试验设计中影像学终点的正确说明，并确保影像数据在用于解释试验假设时充分发挥内在价值。ECL的PI也能在试验所有阶段中帮助解释影像学数据的含义及确保正确的解读影像学终点。

### 出版权

在出版委员会中ECL的角色会随着影像学在试验中的角色功能而变化。对于A类和B类试验，ECL的PI在出版委员会应当有一席之地，并对试验发表计划的制定提供支持（见表2）。为了对ECL的贡献表示认可和监督超声心动图结果的合理解读，如果超声心动图终点在初步/后续分析中被讨论到，那么至少一名核心实验室成员应当在试验的主要文章上署名（见表1）。在这样的分配下，该名作者将至少在文章超声心动图相关的数据的部分提供帮助，包括方法、结果和讨论。ECL PI或被指派的人员应当与试验的主导人员一道工作，并帮助他们对于其他分析和报告的图像数据进行解读。

### 独立分析

在事先得到合理批准情况下，在无需被领导层要求的情况下，ECL有权对提交的图像进行与试验相关的测量值进行额外的观测。这些数据应当在主要文章完成以后由核心实验室进行后续分析。但是，这些额外的计划只能在实验出版委员会批准后进行，并且应该配合试验执行委员会和主要文章发表时间及其他监管程序。

### 研究图像的二次使用

核心实验室可能希望使用提交给他们的图像来进行与现行研究不相关的假说的检验。这样的计划应该与发起人进行讨论一并签署在合同内。例如，将图像数据用于评估新的图像分析软件或硬件的准确性。如果图

像的标记无法识别也不能再添加新的识别信息，那么这可以作为研究进行，但将不会需要复审及联邦法规下的机构审查委员会批准（45 CFR 46）。但是，当地的机构审查委员会可能有相关的制度性政策，可能需要视具体情况为每个项目作出决定。核心实验室主任应当熟知和遵守联邦及地方法规关于研究图像的后续使用的规定。

#### XIII. 未来研究方向

目前，本文提到的许多最佳实践方案是由有创新和实用性的核心实验室建立起来的，通过反复试验决定了怎样去操作是最好的。因此，本文的多数内容是来源于经验而不是前瞻性的研究。尽管以经验推断为主，本文仍代表了主要ECL的共识。尽管研究工作流的实践性环节的研究不太可能完成，但我们所推荐的最佳实践的许多环节是经得起检验的。当然，对于遵循最佳实践是否就可以改善试验结果这一问题，即没有随机试验，答案也可以在观察性研究和个案报道中明确。推荐在对整体试验设计至关重要的部分进行进一步的研究，包括那些如果涉及超声心动图终点就会影响样本量的部分。在这之中，对各站点可测图像产量的合理预期是决定因素，这样缺失的终点数据的可能性可以被计入样本量的计算。<sup>14</sup>同样重要的是，建立发展提高同类型的常规超声心动图测量变量的准确性与精确性所采用的标准，是核心实验室质量是否能够被接受的主要指标。目前，在文献中仅存在有限的信息。<sup>7,11-13</sup>最后，评估重复性的统计学方法仍在发展中，<sup>21,22</sup>但是在前瞻性研究中这是一个成熟的领域。

#### XIV. 总结

改进超声心动图成像在临床试验研究中需要理想的核心实验室实践，但是不局限于研究过程中所有的利益相关者：发起人、候选者、临床中心、信息技术专家、统计学家、监管者和图像获取人员。在此专家共识中，我们概述了核心实验室的角色和责任，他们与试验的其他部分的关系，和最重要的，ECL优化结果和提升精确度和准确性的规程。这展示出了提高临床研究的效率和质量的预期。如果不适用所有的临床影像学，我们也希望这些最佳实践能够涵盖其他形式的心血管影像。