

共聚焦显微成像系统P9000图像质量评价临床研究

高霞¹, 王林恒², 左秀丽³, 邓佩², 宗奕辰¹, 谢金池¹, 孟捷²

1. 北京中医药大学第二临床医学院, 北京 100029; 2. 北京中医药大学东方医院 消化内科, 北京 100078;

3. 山东大学齐鲁医院 消化内科, 山东 济南 250012

[摘要] 目的 评价共聚焦显微成像系统P9000检测人体消化道相关组织的有效性和安全性。方法 选取2021年8月至2022年6月在北京中医药大学东方医院和山东大学齐鲁医院行内镜检查的96例患者为研究对象。94例受试者纳入全分析集 (Full Analysis Set, FAS), 90例患者纳入符合方案集 (Per Protocol Set, PPS)。通过多中心、随机、自身对照研究, 统计共聚焦显微成像系统P9000与国际公认的Cellvizio[®]系统检测人体消化道相关组织的图像质量评分一致性和95%CI, 以及两组的操作时间和不良反应发生情况。结果 FAS和PPS两款器械图像质量评分一致性和95%CI分别为92.55% (87.25%~97.86%) 和92.22% (86.69%~97.76%), 两者95%CI下限均大于目标值84.6%; 两组器械操作时间相当, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 两组均无设备导致的不良反应发生。结论 共聚焦显微成像系统P9000的临床使用有效性和安全性达到了设计要求, 值得临床推广应用。

[关键词] 共聚焦显微成像系统; 探头式共聚焦激光显微内镜; 共聚焦激光显微内镜; 图像质量

Clinical Study on Image Quality Evaluation of Confocal Microscopic Imaging System P9000

GAO Xia¹, WANG Linheng², ZUO Xiuli³, DENG Pei², ZONG Yichen¹, XIE Jinchi¹, MENG Jie²

1. The Second Clinical Medical College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Department of Gastroenterology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China;

3. Department of Gastroenterology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong 250012, China

Abstract: Objective To evaluate the effectiveness and safety of confocal microscopic imaging system P9000 in detecting human digestive tract tissues. Methods A total of 96 patients who underwent endoscopy in Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine and Qilu Hospital of Shandong University from August 2021 to June 2022 were selected as study objects. A total of patients were included in the full analysis set (FAS) and 90 were included in the per protocol set (PPS). Through multicenter, randomized and self-controlled study, the consistency rate of image quality score and 95%CI of human digestive tract related tissues were detected by confocal microscopic imaging system P9000 and internationally recognized Cellvizio[®] system. At the same time, the operation time and adverse reactions of the two groups were also compared. Results In FAS and PPS, the consistency rate of image quality score and 95%CI of the two devices were 92.55% (87.25%-97.86%) and 92.22% (86.69%-97.76%), respectively, and the lower limit of 95%CI of the two analysis sets were greater than the target value of 84.6%. There was no significant difference in the operation time between the two groups ($P>0.05$). No adverse reactions caused by the equipment occurred in both groups. Conclusion The effectiveness and safety of the confocal microscopic imaging system P9000 can meet the design requirements, and it is worthy of clinical application.

Key words: confocal microscopic imaging system; probe-based confocal laser endomicroscopy; confocal laser endomicroscopy; image quality

[中图分类号] R197.39

[文献标识码] A

doi: 10.3969/j.issn.1674-1633.2024.05.003

[文章编号] 1674-1633(2024)05-00015-05

[引用格式] 高霞, 王林恒, 左秀丽, 等. 共聚焦显微成像系统P9000图像质量评价临床研究[J]. 中国医疗设备, 2024, 39(5): 15-19.

Gao X, Wang LH, Zuo XL, et al. Clinical study on image quality evaluation of confocal microscopic imaging system P9000[J]. China Med Devices, 2024, 39(5): 15-19.

引言

共聚焦激光显微内镜 (Confocal Laser Endomicroscopy,

CLE) 是一种近十年新兴的将共聚焦显微镜与传统内镜有机结合, 实时获得胃肠道黏膜层高放大和高分辨率图像的内镜检查方法, 目前分为整合式 CLE (Endoscope-based CLE, eCLE) 和探头式 CLE (Probe-based CLE, pCLE)^[1]。其中 pCLE 应用较为广泛, pCLE 在进行常规消化内镜检查的同时, 将共聚焦小探头插入胃肠镜活检孔直接探

收稿日期: 2023-09-05

基金项目: 北京市科技计划项目 (Z161100000516058); 北京中医药大学重点攻关项目 (2020-JYB-ZDGG-132)。

通信作者: 孟捷, 主任医师, 主要研究方向为中西医结合防治消化系统疾病和内镜诊疗技术。

通信作者邮箱: drmengjie@foxmail.com

查胃肠道黏膜,并静脉注射荧光素钠作为对比剂,可提供接近 1000 倍放大的消化道黏膜实时动态显微成像,达到与横切的组织病理切片相似的成像效果,因此被誉为“光学活检”^[2]。白光内窥镜技术虽然不断进步和革新,但其不能提供目标区域的微观细节,只能提供宏观特征,如病变的形态或微血管特征,因此容易出现抽样错误^[3]。而 CLE 可呈现细胞形态学表现,并对其实时进行组织学评估,这与活检显示的细胞形态学高度一致,因此对于不确定病变,显微内镜引导下的采样精度远远大于常规随机活检,不仅缩小了内镜与组织学评估之间的距离,还减少了活检相关的出血和组织损伤等并发症的发生^[4-5]。

CLE 克服了内窥镜取样技术的固有局限,已被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于临床。欧洲胃肠内镜学会(European Society for Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)和美国胃肠内镜学会(American Society for Gastrointestinal Endoscopy, ASGE)在指南中将 CLE 列为推荐的诊断工具,并建议其在发达国家推广应用和普及^[6-7]。但由于高昂的设备成本、有限的验证试验、缺乏专业人员等各种因素, CLE 在国内尚未进入常规临床环境,仅在有限的医疗机构得到了应用,严重制约了该技术在我国的进一步普及推广。因此, CLE 的国产化和研发达到国际先进水平成为亟需解决的关键问题。目前, Cellvizio 系统作为临床上普遍应用的共聚焦显微内窥系统,具有较高的辅助诊断价值,并得到了临床专家的普遍认可。因此,本研究以 Cellvizio 系统作为对照组,对比了苏州微景医学科技有限公司研制的共聚焦显微成像系统 P9000 与法国 Mauna Kea Technologies 生产的 Cellvizio[®] 用于检测人体消化道相关组织图像质量,为 P9000 的临床验证提供依据,为产品的示范推广积累素材。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本试验为多中心、随机、非盲、同步对照临床试验。试验组设备为苏州微景医学科技有限公司共聚焦显微成像系统,产品规格型号:P9000(图1);对照组设备为法国 Mauna Kea Technologies 公司的 Cellvizio[®],产品规格型号:Cellvizio 100 Series(图2)。试验采用 P9000 仪器与 Cellvizio 100 Series 仪器对同一个受试者进行同步诊断。通过随机数字表法,将受试者按照 1:1 的比例分为先试验后对照顺序组和先对照后试验顺序组,通过评分标准比较两种仪器检查的图像质量,并进行统计学分析。在本研究中,临床试验是否合格的判定标准是图像质量评分一致性。由于前期没有关于共聚焦图像质量对比的研究,所以本研究以前期对比 pCLE 及白光内

镜下活检诊断准确性的研究作为参考,确定本研究图像质量评分一致性参考标准为 94.6%,其 95%CI 下限为 84.6%。当诊断结果一致性 95%CI 下限大于目标值 84.6%,统计假设成立,临床试验结果合格,反之,则临床试验结果不合格^[8]。



图1 P9000系统



图2 Cellvizio[®]系统

1.2 研究对象

选取 2021 年 8 月至 2022 年 6 月在北京中医药大学东方医院(48 例)和山东大学齐鲁医院(48 例)行内镜检查的 96 例患者为研究对象。纳入标准:①年龄在 18~70 岁;②同胃肠镜检查适应证;③签署书面知情同意书的患者。排除标准:①有胃肠镜检查绝对禁忌证者;②妊娠期、哺乳期、有受孕可能未采取有效避孕措施者及准备受孕者;③半年内参加其他临床试验者;④有相关药物过敏史者,如麻醉药物、荧光素钠、肠道准备药物等。本研究已经过北京中医药大学东方医院伦理委员会(批准文号:JDF-IRB-2020020102)和山东大学齐鲁医院伦理委员会(批准文号:2021057)审批通过。

1.3 操作步骤

在检查前 5 min 静脉注射稀释后的 1% 荧光素钠注射液 2 mL 进行过敏试验,如无药物过敏反应发生,在全麻后进行内镜操作。内镜插入成功后,内镜医师应先应用白光内镜仔细检查整个胃黏膜,并记录可见病变的位置、形态(平坦/凸起/凹陷,比如隆起,皱襞增厚,粗糙,颗粒,糜烂)、大小、分布(弥漫/多灶)、颜色(异常/充血),随后静脉注射 10% 的荧光素钠注射液 5 mL。基于荧光对比剂,人体组织细胞在激光照射下发出荧光。通过内镜工作钳道把共聚焦微探头插入,应用 CLE 仔细检查可见可疑病灶病变及标准部位(3 处)。胃镜包括胃窦、胃体、十二指肠球部;肠镜标准部位包括末端回肠、横结肠和直肠;如组织异常,需要获取病变部位图像至

少1处,如炎症、息肉、早癌等。CLE检查时,需将微探头轻轻置于黏膜表面,通过共聚焦扫描显微成像系统和光纤束微探头将低功率低波长的激光耦合到待观测区域并进行扫描,同时收集该区域所发出的高波长荧光并传回系统,将荧光汇聚到针孔再被探测器接收,最后通过算法合成显微图像后,移开探头停止记录。对多个可疑病灶和标准位置应当随机检查,得到清晰的黏膜及血管影像后移开探头。将每处病灶的图像单独数字化存储,并对CLE图像质量进行评价(图3~4)。

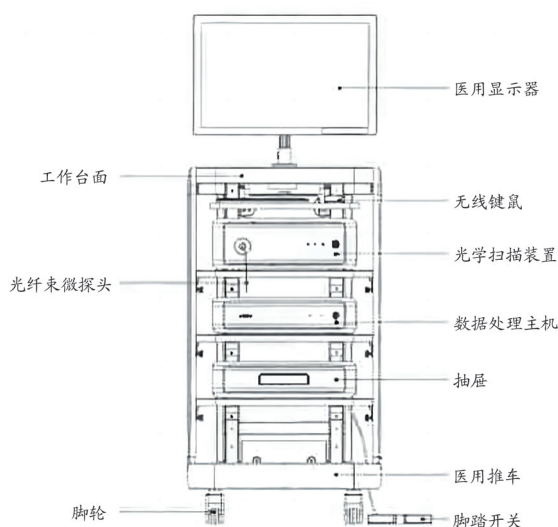


图3 共聚焦扫描显微成像系统



图4 共聚焦显微探头

1.4 评价指标

1.4.1 评价人员

参与设备评价的人员为分别来自北京中医药大学东方医院、山东大学齐鲁医院两个中心的6名具有丰富经验的消化内镜医师。临床试验开始前,技术团队对参与本次试验的研究者进行产品相关知识及使用操作方法培训,使其熟练掌握产品临床使用操作方法;评价人员关于评价指标的可操作性和标准判断进行讨论并制定统一标准。

1.4.2 观察指标及评价标准

(1) 主要评价指标:图像质量评分一致性。所有观察者在未知其他观察者的评价情况下分别进行图像质量的盲法评价,根据图像质量及获取难易程度对pCLE图像进行评分^[9-10]。图像质量分3个等级:一级为低质量,

组织结构几乎看不到;二级为中等质量,组织结构辨认不清;三级为高质量,组织结构可清晰辨认。图像获取难易程度计4分:1分为失败,反复探视仍只能获得低质量图像;2分为困难,反复探视可获得中等质量图像;3分为一般困难,反复探视可获得高质量图像;4分为简单,只需1次探视就可获得高质量图像。对两组患者胃镜或肠镜各3个标准部位及病变部位CLE图像评分进行比较。图像质量评分一致性=评分一致的病例数/参与评分的总病例数×100%(试验仪器与对照仪器≥2个部位评分相同则视为评分一致)。

(2) 次要评价指标:操作时间。操作时间是指从设备检测探头开始准备进入检查部位进行检查到完成检查离开患者身体的时间间隔。

1.4.3 安全性评价:不良事件发生率

试验中密切观察手术中出现的如恶心、呕吐、痉挛、出血、穿孔、感染以及生命体征异常等不良事件情况,并记录其发生程度、处理方法,判断与该器械有无因果关系。不良事件发生率=研究组不良事件发生例数/研究组纳入总人数×100%。

1.5 统计学分析

1.5.1 统计人群

全分析集(Full Analysis Set, FAS)为按照意向性治疗原则确定的受试者集,指所有参与试验且使用了研究产品的受试者所构成的数据集。符合方案集(Per Protocol Set, PPS)为FAS的子集,指所有完成试验,且排除严重违背方案(研究对象违背入选标准或排除标准等)的治疗人群亚组。

主要有效性评价指标的分析同时在FAS和PPS的基础上进行;所有基线人口学资料、次要有效性评价指标以及安全性评价在FAS的基础上进行。

1.5.2 统计学方法

本研究所有数据均通过SAS 9.4软件进行统计分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。所有的统计检验均采用双侧检验,因本研究是自身配对设计,因此计量资料的组间比较采用配对 t 检验,定性指标的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者资料及脱落情况

共入组96例受试者,其中2例受试者没有使用试验相关器械,94例受试者纳入FAS分析,其中男性38例,女性56例,患者平均年龄 (34.53 ± 11.39) 岁。1例受试者随机顺序错误,3例受试者符合排除标准第3条,因此共90例受试者纳入PPS分析。

2.2 图像质量评分一致性

FAS 试验器械与对照器械图像质量评分一致性为 92.55%，95%CI 为 (87.25%~97.86%)；PPS 试验器械与对照器械图像质量评分一致性为 92.22%，95%CI 为 (86.69%~97.76%)，见表 1。两者 95%CI 下限均大于目标值 84.6%，统计假设成立，表明试验器械合格。试验组和对照组图像对比如图 5 所示。

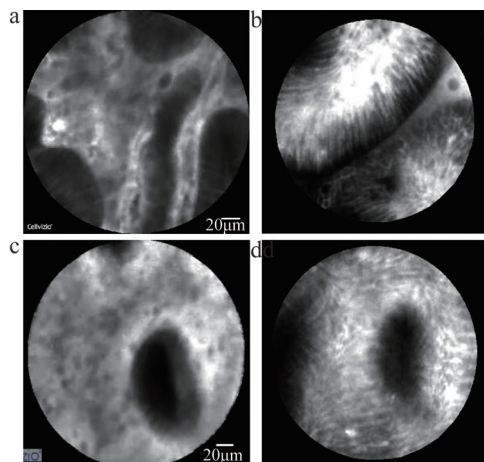


图5 试验组和对照组图像比较

注：a. 胃窦（对照器械）；b. 胃窦（试验器械）；c. 胃体（对照器械）；d. 胃体（试验器械）。

2.3 操作时间

试验器械和对照器械显示操作时间差异无统计学意义 ($P>0.05$)，表明相较于 Cellvizio[®]，共聚焦激光显微成像系统 P9000 在临床应用中并未导致操作时间延长，见表 2。

2.4 不良反应

本次试验 FAS 共发生不良事件 1 例，研究者观察到受试者有胃息肉，于是在术中为患者进行了胃息肉切除，治疗经研究者判定，与试验医疗器械无关。患者手术当天、术中以及苏醒后的脉搏、体温、呼吸、心率均在正常范围内，术中和苏醒后的血氧饱和度均在 93% 以上。

3 讨论

目前对消化道癌前病变、早期癌变有多种内镜诊断方法，例如染色内镜、放大内镜、窄带光成像、蓝光成像等。染色内镜虽然具有操作简单等优点，但是其诊断特异性不高，染色剂存在潜在损害且不能判断黏膜病变浸润的深度。放大内镜可用于判断病变的良恶性和恶

性病变的浸润深度及广度，其不足之处在于难以固定观察部位，图像受灯光影响容易模糊，不易发现平坦及凹陷型病变等。内镜窄带成像术 (Narrow Band Imaging, NBI) 内镜是一种光学图像增强内镜，可获得清晰的微血管构造和表面微结构，其不足之处主要是在没有放大功能的内镜下，图像相对模糊，只能在相对静止条件下观察，且受呼吸及心跳影响等。BLI 内镜通过两种不同波长的激光光源进行窄带成像，能清晰地显示黏膜表层微血管构造和表面微结构，还可清楚地观察黏膜深层血管。由于 BLI 结合了窄带激光和白光，其成像更加明亮、清晰，因此能够获得比 NBI 更长距离的清晰观察视野，从而具有较高的诊断效能，但目前临床应用时间较短，缺乏充分的相关研究数据^[11-13]。

表2 试验器械和对照器械操作时间比较 (min)

组别	$\bar{x} \pm s$	M[P ₂₅ , P ₇₅]
试验器械	6.26 ± 6.53	5[4, 6]
对照器械	5.28 ± 6.48	4[3, 5]
t值	1.050	
P值	0.297	

CLE 由于没有聚焦于其他平面光源的干扰，图像的空间分辨率更好，不仅提高了巴雷特食管、萎缩性胃炎、炎症性肠病、结肠息肉、胆道狭窄、胰腺囊性病变等消化系统疾病诊断的准确性，同时还具有较高的安全性^[14-20]。CLE 的优势在于不仅可以观察上皮表层结构，还可以进行断层扫描，实时获取显微病理成像，可对胃癌进行定性诊断及分型诊断，尤其适用于消化道早期肿瘤的筛选及癌前病变的监测^[17]。胃肠道肿瘤是全世界最常见的癌症，也是癌症相关死亡的第二大原因，在癌前或癌早期若能早期诊断可降低胃肠道肿瘤的患病率和死亡率，因此理想的方法是早期发现胃肠道病变，甚至癌前病变。一项纳入 567 例患者的研究^[21]结果表明 pCLE 诊断胃恶性病变的敏感度、特异性、准确性分别达到了 87.9%、96.5% 和 94.7%，说明 pCLE 是检测胃癌的一种高效的诊断方法。而组织病理学诊断仍然是疾病确诊的金标准，显微内镜检查虽不能完全取代标准活检，但其克服了内镜取样技术的固有局限性，能为内镜医师提供体内的组织病理学信息，因此可将其视为提高活检准确性和减少随机活检次数的补充工具。

CLE 在临床应用中的价值虽已得到验证，但依赖于国外进口的现状以及高采购价格阻碍了该技术在国内的

表1 试验器械和对照器械图像质量评分一致情况

组别	三个部位一致/[n (%)]	两个部位一致，一个部位不一致/[n (%)]	一个部位一致，两个部位不一致/[n (%)]	三个部位不一致/[n (%)]	图像质量评分一致性/%	95%CI
FAS (n=94)	63 (67.02)	24 (25.53)	7 (7.45)	0	92.55	(87.25%~97.86%)
PPS (n=90)	60 (66.67)	23 (25.56)	7 (7.78)	0	92.22	(86.69%~97.76%)

注：FAS：全分析集；PPS：符合方案集。 $\chi^2=0.01$ ， $P=0.93$ 。

推广应用。作为国产共聚焦显微成像系统,该显微成像系统以荧光素钠作为对比剂,通过共聚焦扫描显微成像系统和光纤束微探头将低功率低波长的激光耦合到人体组织的待观测区域并进行扫描,同时收集该区域所发出的高波长荧光后传回系统,将荧光汇聚到针孔并被探测器接收,最后通过算法合成显微图像。CLE 不仅具有高分辨显微图像采集、检测视野宽、深度深、可得到细胞水平的活体显微组织结构成像的技术优势,其成本及医疗费用支出也相对较低,有望推动 CLE 在国内的进一步发展^[22-23],同时也积极响应了国家“十三五”加快医疗器械国产化部署的政策,有利于探索更适合国内各层级医疗机构的国产医疗设备,促进创新国产医疗设备在医疗机构的普及应用^[24]。

内镜下组织学评估始于高质量图像采集,才能进一步将视觉信息转化为更深层次的特征。本研究对比分析了苏州微景医学科技有限公司研制的共聚焦显微成像系统 P9000 与国际公认的 Cellvizio® 系统检测人体消化道相关组织图像质量,研究结果显示两款器械图像质量评分一致性的 95%CI 下限均大于 84.6%,表明国产共聚焦显微成像系统 P9000 的图像质量合格,操作时间与 Cellvizio® 系统相当,且安全性高,说明国产设备共聚焦激光显微成像系统 P9000 图像质量接近或达到了与进口设备 Cellvizio® 相当的水准,符合临床使用要求。

综上所述,苏州微景医学科技有限公司研制的共聚焦显微成像系统 P9000 的临床使用有效性和安全性达到了设计要求,值得临床推广应用。但在未来的临床实践中,仍需进一步优化国产设备的性能,以期实现国产设备的更广泛应用。

[参考文献]

- [1] Nabi Z, Reddy DN. Optical biopsy in gastroenterology: focus on confocal laser endomicroscopy[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2019, 38(4): 281-286.
- [2] Kollár M, Krajčiová J, Husťák R, et al. Confocal laser endomicroscopy in the diagnostics of gastrointestinal lesions literary review and personal experience[J]. *Rozhl Chir*, 2018, 97(12): 531-538.
- [3] Zhang H, He Z, Jin Z, et al. The development and clinical application of microscopic endoscopy for *in vivo* optical biopsies: endocytoscopy and confocal laser endomicroscopy[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2022, 38: 102826.
- [4] Vranić L, Nadarević T, Štimac D. Probe-based confocal laser endomicroscopy and barrett's esophagus: just a scientific toy or significant improvement in diagnosis[J]. *Dig Dis*, 2022, 40(1): 97-105.
- [5] Jeon SR, Cho WY, Jin SY, et al. Optical biopsies by confocal

endomicroscopy prevent additive endoscopic biopsies before endoscopic submucosal dissection in gastric epithelial neoplasias: a prospective, comparative study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 74(4): 772-780.

- [6] Wang KK, Carr-Locke DL, Singh SK, et al. Use of probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) in gastrointestinal applications. A consensus report based on clinical evidence[J]. *United European Gastroenterol J*, 2015, 3(3): 230-254.
- [7] 汪鹏, 彭韬, 吴昊, 等. 衍射相位显微成像的发展综述[J]. *中国医疗设备*, 2023, 38(4): 19-24.
- Wang P, Peng T, Wu H, et al. Review of development of diffraction phase microscopy[J]. *China Med Devices*, 2023, 38(4): 19-24.
- [8] Krajciová J, Kollar M, Maluskova J, et al. Confocal laser endomicroscopy vs biopsies in the assessment of persistent or recurrent intestinal metaplasia/neoplasia after endoscopic treatment of barrett's esophagus related neoplasia[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2020, 29(3): 305-312.
- [9] 赵姗姗, 季锐, 刘冠群, 等. 东莨菪碱应用于胃探头式共聚焦激光显微内镜的随机对照研究[J]. *中华消化杂志*, 2019, 39(3): 190-192.
- [10] Zuo XL, Li Z, Liu XP, et al. Propofol vs midazolam plus fentanyl for upper gastrointestinal endomicroscopy: a randomized trial[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(15): 1814-1821.
- [11] Nagahama T, Yao K, Maki S, et al. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for determining the horizontal extent of early gastric cancer when there is an unclear margin by chromoendoscopy (with video)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 74(6): 1259-1267.
- [12] Miyaki R, Yoshida S, Tanaka S, et al. A computer system to be used with laser-based endoscopy for quantitative diagnosis of early gastric cancer[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(2): 108-115.
- [13] Yamada S, Doyama H, Yao K, et al. An efficient diagnostic strategy for small, depressed early gastric cancer with magnifying narrow-band imaging: a post-hoc analysis of a prospective randomized controlled trial[J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, 79(1): 55-63.
- [14] Vaculová J, Kroupa R, Kala Z, et al. The use of confocal laser endomicroscopy in diagnosing barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(7): 1616.
- [15] Meriam S, Dorra T, Asma O, et al. Confocal endomicroscopy for the diagnosis of pancreatic lesions[J]. *Arab J Gastroenterol*, 2020, 21(3): 139-145.
- [16] Kim DH, Krishna SG, Coronel E, et al. Confocal laser

下转第54页