· 临床研究 ·

不同β值联合部分容积效应校正对⁶⁸Ga-PSMA PET/CT 半定量准确性和图像质量的影响

郭彬威 黄斌 李肖萌 赵京序 李亚渊 李思进 武志芳 山西医科大学第一医院核医学科、分子影像精准诊疗省部共建协同创新中心,太原 030001

通信作者:武志芳, Email: wuzhifang01@163.com

【摘要】 目的 比较不同 β 值重建经部分容积效应校正(PVC)后对⁶⁸ Ga-前列腺特异膜抗原 (PSMA)PET/CT 半定量准确性和图像质量的影响。方法 在模型实验中,基于正则化重建算法 (BSREMA),β值从100~1000进行图像重建。计算恢复系数(RC)、对比度恢复(CR)和背景变异性 (BV)分别评估半定量准确性和图像质量。在临床研究中,回顾性收集山西医科大学第一医院 2019 年 3月至2020年2月间行68Ga-PSMA PET/CT 检查的21例前列腺癌患者(年龄45~78岁)的图像数 据,共计29个腹部显像阳性淋巴结,全部纳入进行不同β值(100~1000)的图像重建,并分为小淋巴 结组(最大径<10 mm;12 个)和大淋巴结组(10 mm≤最大径≤30 mm;17 个)。测量 2 组的 SUV 参 数,包括 SUV_{max}、SUV_{mean}和 SUV 峰值(SUV_{peak});同时进行 PVC 来评估不同 β 值对 2 组 SUV 参数的影 响,使用病灶信噪比(SNR)和主观评分评价图像质量。采用两独立样本 t 检验、Kappa 检验和 Pearson 相关分析数据。结果 模型实验示,随着β值增加,CR、RC和BV均下降。医师对图像质量、图像清 晰度、病变显著性和图像总评分均显示出较强的一致性(Kappa 值:0.65~0.87, P值:0.026~0.043)。 对于小淋巴结组,β值为600时图像总评分最高(分别为13和14分);对于大淋巴结组,β值为700 时图像总评分最高(分别为 13 和 14 分)。β 值为 100~600 时,2 组的 SNR 稳定增加,SNR 增加量差 异均有统计学意义(t值:2.49~8.99,P值:0.023~0.038);当β值大于600时,小淋巴结组的SNR达 到平稳(t 值:1.28~2.00.P值:0.072~0.098),而大淋巴结组的 SNR 继续增加(t 值:2.98~4.63,P值: 0.012~0.029)。PVC 之前,2 组 SUV 参数和 β 值之间呈负相关(r 值: -0.94~-0.64, P 值: 0.039~ 0.046); PVC 后, 2组的 SUV_{mean}和 SUV_{max}和β值仍呈负相关(r值:-0.78~-0.68, P值:0.035~0.042), 但 2 组的 SUV_{peak}和 β 值相关性无统计学意义(r 值:-0.22、-0.28, P 值:0.069、0.126)。结论 通过主 观评分和半定量指标, 68Ga-PSMA PET/CT 显像基于 BSREMA 选择 β 值 600 和 700 进行图像重建半定 量准确性和图像质量较好;小病灶在 PVC 后 SUV peak 稳定,其临床价值应进一步探索。

【关键词】 前列腺肿瘤;前列腺特异膜抗原;同位素标记;镓放射性同位素;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X线计算机;图像处理,计算机辅助

基金项目:国家自然科学基金(81971655)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201218-00451

Effect of different β values combined with partial volume effect correction on the semi-quantitative accuracy and image quality of 68 Ga-PSMA PET/CT

Guo Binwei, Huang Bin, Li Xiaomeng, Zhao Jingxu, Li Yayuan, Li Sijin, Wu Zhifang
Department of Nuclear Medicine, First Hospital of Shanxi Medical University; Collaborative Innovation Center
of Molecular Imaging Precision Diagnosis and Treatment, Taiyuan 030001, China
Corresponding author: Wu Zhifang, Email: wuzhifang01@163.com

[Abstract] Objective To compare the effect of different β values on the semi-quantitative accuracy and image quality of 68 Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) PET/CT imaging after partial volume effect correction (PVC). Methods In the model experiment, image reconstruction was carried out based on block sequential regularized expectation maximization algorithm (BSREMA) with the range of β values from 100 to 1 000. Recovery coefficient (RC), contrast recovery (CR) and background variability (BV) were measured to evaluate semi-quantitative accuracy and image quality. In the clinical study, image data of 21 prostate cancer patients (age 45−78 years) who underwent 68 Ga-PSMA PET/CT examination in the First Hospital of Shanxi Medical University from March 2019 to February 2020 were retrospectively collected. A total of 29 abdominal imaging positive lymph nodes were divided into the small lymph node group (diameter <10 mm; n = 12) and the large lymph node group (10 mm ≤ diameter ≤30 mm; n = 17). SUV parameter <10 mm; n = 170 mm; n = 171 such that n = 172 are the first diameter <30 mm; n = 173.

ters including SUV_{max} , SUV_{mean} and peak of SUV (SUV_{peak}) and the influence of different β values on the SUVparameters were evaluated. The signal to noise ratio (SNR) and subjective scores were used to evaluate image quality. Independent-sample t test, Kappa test and Pearson correlation analysis were used to analyze data. **Results** The model experiment showed that CR, RC and BV decreased with the increase of β values. The image quality, image clarity, lesion significance, and total image scores given by nuclear medicine physicians showed strong consistency (Kappa values: 0.65-0.87, P values: 0.026-0.043). The small lymph node group had the highest score (13 and 14) with β value of 600, while the large lymph node group had the highest score (13 and 14) with β value of 700. SNR of the two groups increased steadily within β values from 100 to 600 (t values: 2.49-8.99, P values: 0.023-0.038). When the β value was higher than 600, SNR of the small lymph node group reached a plateau (t values: 1.28-2.00, P values: 0.072-0.098), while the SNR of the large lymph node group continued to increase (t values; 2.98-4.63, P values; 0.012-0.029). Before PVC, there were significant negative correlations between SUV parameters and β values (r values; from -0.94 to -0.64, P values; 0.039-0.046). After PVC, it was found that SUV_{mean} and SUV_{max} still had significant negative correlation with β values (r values; from -0.78 to -0.68, P values; 0.035-0.042), while the SUV_{peak} showed no significant correlation with β values (r values: -0.22, -0.28, P values: 0.069, 0.126). Conclusions Based on subjective scores and semi-quantitative indicators, ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT is superior to select β values of 600 and 700 for image reconstruction based on BSREMA. The SUV_{peak} of small lesions is stable after PVC and the clinical value should be explored in further.

[Key words] Prostatic neoplasms; Prostate-specific membrane antigen; Isotope labeling; Gallium radioisotopes; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Image processing, computer-assisted

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81971655)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201218-00451

PET 广泛应用于临床肿瘤的诊断、分期和疗效 评估[1]。而半定量化指标,如 SUV 对早期肿瘤诊断 和治疗效果评估较视觉评估更常用于临床[2]。但 由于部分容积效应影响,病灶 SUV 常被低估[3],因 此病灶应进行部分容积效应校正(partial volume effect correction, PVC),以确保 PET 的半定量准确 性。另1个影响 SUV 的物理因素是 PET 重建算法。 正则化重建算法(block sequential regularized expectation maximization algorithm, BSREMA)可以在减少 噪声的前提下,运行到完全收敛,实现半定量指标和 图像质量的双重改善[4-5]。BSREMA 中唯一可变的 参数是β值,其控制减噪函数对噪声抑制的强度。 研究发现,β值增加导致SUV_{max}和SUV_{mean}下降^[6-7]。 不同 β 值变化对 PVC 后的 SUV_{max} , SUV_{mean} 和 SUV峰值(peak of SUV, SUVpeak)及图像质量的影响鲜有 报道。因此,本研究初步探讨在 BSREMA 下,不同 β值联合 PVC 对⁶⁸ Ga-前列腺特异膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) PET/CT 半定量 准确性和图像质量的影响。

资料与方法

一、模型实验

1.模型准备及评价参数。使用美国国家电气制造商协会(National Electrical Manufacturers Association, NEMA)的图像质量模型进行模型实验。其由6个直径分别为10、13、17、22、28和37mm的球体组成。采用平均放射性活度为25.75MBq/L的镓离子填充所有球体,使用以下公式(公式1~3)计算恢复

系数(recovery coefficient, RC)、对比度恢复(contrast recovery, CR)和背景变异性(background variability, BV)^[8]。

$$RC = \frac{A_M}{A_K} \times 100\%$$
 公式 1
$$CR = \frac{A_M}{C-1} \times 100\%$$
 公式 2

$$BV = \frac{SD_B}{C_B} \times 100\%$$
 公式 3

其中 A_M 指 CT 图像上勾画每个球体 ROI 内测得的 平均放射性活度 (MBq/L), A_K 是已知放射性活度 (MBq/L), A_B 是相邻球体的背景平均放射性活度 (MBq/L), C 是球体中已知放射性活度与背景本底已知放射性活度之比 (本研究中该值为 4), C_B 和 SD_B 分别为按 NEMA 标准勾画的 60 个背景区域的放射性活度均值和标准差。

2.模型 PET/CT 图像采集和重建。PET/CT 扫描是在配有 BSREMA 的数字化 PET/CT (Discovery MI, 美国 GE 公司)上进行。CT 扫描参数:管电压 120 kV,管电流 60~150 mA(xy 轴/z 轴自动调节),噪声指数 18,螺距 0.984,旋转时间 0.5 s。PET 采集参数:矩阵 256×256,像素 2.73 mm×2.73 mm,层厚 2.8 mm。模型在列表模式下按 NEMA 标准进行 3 次标准化采集。基于 BSREMA,同时联合时间飞行(time of flight, TOF)和点扩散函数(point spread function, PSF)技术,以 100 为间隔,取 100~1 000 的 β 值进行所有图像重建,其中正则化参数中的β值的定义和

计算参照文献[9]。

二、临床研究

1.研究对象。回顾性分析山西医科大学第一医院在 2019 年 3 月至 2020 年 2 月期间行⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT 检查的 21 例前列腺癌患者(年龄 45~78 岁)图像数据,共发现 29 个腹部显像阳性淋巴结,全部纳入进行图像重建。在 CT 上测量最大径分为 2 组:小淋巴结组(最大径<10 mm,12 个)和大淋巴结组(10 mm≤最大径≤30 mm,17 个)。本研究经山西医科大学第一医院伦理委员会批准([2018]伦审字(K005)号),患者均签署知情同意书。

2.临床 PET/CT 图像采集与重建。⁶⁸ Ga-PSMA-11 由⁶⁸ Ge/⁶⁸ Ga 柱(德国 ITM 公司)和 PSMA 自动合成模块(德国 ITM 公司)生产(放化纯>99%)。按体质量静脉注射 1.8~2.2 MBq/kg ⁶⁸ Ga-PSMA-11 后,患者休息约 60 min 行全身显像,扫描范围由颅顶至股骨中段。先进行 64 排螺旋 CT 图像采集,用于 PET解剖定位和衰减校正,后进行 PET 图像采集。其余和模型实验的采集与重建参数相同。

3.半定量分析。所有图像均在 AW 4.7 工作站上进行分析。在融合像下病灶用 Volume Viewer 软件在 42%阈值下行半自动勾画,得出不同 β 值下病灶的 SUV_{max} 、 SUV_{mean} 和 SUV_{peak} 。背景噪声使用正常肝右叶上极摄取均匀区域勾画直径 1 cm 球体的 SUV 标准差(standard deviation of SUV, SUV_{SD})表示;病灶信噪比(signal to noise ratio, SNR)=病灶 SUV_{max}/SUV_{SD} [10]。SNR增加量指同组内每个相邻 β 值之间 SNR 的差异量。

4. PVC。本研究对所有淋巴结均进行 PVC,使用的 PVC 方法是 RC 校正法^[11]。根据模型研究结果,建立不同β值重建 RC 与球体直径之间的线性回归模型。该线性回归模型目的是预测最大径和对比度与球体相似病灶的 RC 值。在 CT 图像上测量每个病灶的最大径,然后将其代入到相应的线性回

归函数中得出估计的 RC。最后,将每个病灶的 SUV_{mean}、SUV_{max}和 SUV_{peak} 除以其估计的 RC,获得 PVC 后的数据。

5.主观视觉评估。图像由 2 名核医学科医师进行视觉评估。所有重建图像均在 AW 4.7 工作站上独立盲评。根据 3 个图像质量参数(图像质量、图像清晰度和病变显著性)进行评分。得分为 1~5 分: 1 分,整个图像清晰度、平滑度差,病灶无法识别; 2 分,整个图像模糊、噪声多,降低诊断质量;3 分,诊断图像模糊、有许多小的噪声点,但可以诊断;4 分,诊断图像稍模糊,病灶检出性能良好;5 分,图像清晰、几乎无噪声,图像质量好。将 3 个图像质量参数评分相加,得出图像总评分。

6.统计学处理。使用 IBM SPSS 25.0 软件进行数据分析。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,采用 Kappa 检验评估医师评分的一致性。采用 Pearson 相关分析 SUV 与 β 值之间的相关性。P<0.05 为差异、一致性或相关性有统计学意义。

结 果

1.模型实验。CR、RC 和 BV 均随 β 值增加而下降,随球体直径减小而下降(图 1)。图像背景噪声随 β 值增加而下降(图 2)。

2.主观视觉评估结果。对小淋巴结组和大淋巴结组,2 名医师给出的图像质量(Kappa 值:0.72,0.68)、图像清晰度(Kappa 值:0.83,0.87)、病变显著性(Kappa 值:0.73,0.86)和图像总评分(Kappa 值:0.65,0.65)均显示出较强的一致性(P值:0.026~0.043)。对于小淋巴结组,β值为600时图像总评分最高(分别为13和14分);对于大淋巴结组,β值为700时图像总评分最高(分别为13和14分)。

3.不同β值对图像质量的影响。如表1所示,β值为100~600时,小淋巴结组和大淋巴结组的SNR

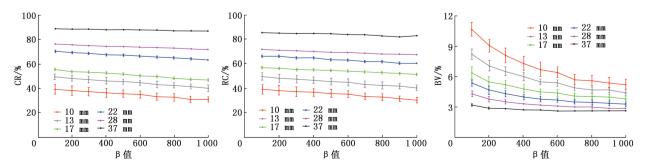


图1 正则化重建算法按不同β值(100~1000)对6个热球(直径10、13、17、22、28和37mm)重建后半定量准确性和图像质量的影响。 BV为背景变异性,CR为对比度恢复,RC为恢复系数

稳定增加,2 组的 SNR 增加量差异均有统计学意义 (t 值:2.49~8.99,P 值:0.023~0.038);当 β 值大于 600 时,大淋巴结组 SNR 继续增加,SNR 增加量差 异具有统计学意义(t 值:2.98~4.63,P 值:0.012~0.029),而小淋巴结组 SNR 达到稳定,SNR 增加量差 差异无统计学意义(t 值:1.28~2.00,P 值:0.072~0.098)。背景噪声随 β 值增加而减小(图 3)。

4.不同 β 值联合 PVC 对 SUV 的影响。在 PVC 前,小淋巴结组和大淋巴结组的 SUV_{max}(r 值: -0.89, -0.94)、SUV_{mean}(r 值: -0.89, -0.85)、SUV_{peak}(r 值: -0.65, -0.64) 与 β 值之间呈负相关(P 值: $0.039 \sim 0.046$); PVC 后 2 组 SUV_{mean}(r 值: -0.76, -0.78) 和 SUV_{max}(r 值: -0.72, -0.68) 与 β 值间仍有较强的负相关(P 值: $0.035 \sim 0.042$),但 2 组的 SUV_{peak}(r 值: -0.22, -0.28) 和 β 值之间的相关性均无统计学意义(P 值: 0.069, 0.126)。

讨 论

本研究通过模型和临床 2 个部分初步探索 β 值与量化准确性以及图像质量之间的关系。在模型研究中,RC 和 CR 随着 β 值的升高而降低,表明选择较高 β 值可能会对 SUV 的测量准确性产生负面影响。另一方面,BV 是代表图像噪声水平的参数之一,球体在高 β 值重建图像时发现 BV 显著降低,表明使用更高 β 值可以实现更低的噪声水平。在临床研究中,SNR 结果与模型 BV 结果相似,表明高 β 值重建图像具有更好的图像质量。但当 β 值超过600 时,小淋巴结组降噪效果并不明显,可能是小病灶受部分容积效应影响更大的原因。PVC 前,无论病变大小,β 值和 SUV 之间均存在负相关,这意味着选择高β值会导致半定量准确性下降。但SUV

表 1 不同 β 值重建后小淋巴结组 和大淋巴结组的信噪比(SNR)结果

β值	小淋巴结组(n=12)	大淋巴结组(n=17)
100	12.92±9.42	37.85±11.77
200	16.96±10.86	43.47 ± 13.22
300	19.73±11.76	48.86 ± 15.50
400	22.79 ± 12.93	54.86±16.52
500	25.88±13.96	59.38±18.55
600	28.02 ± 14.25	64.55 ± 19.04
700	29.99±17.11	69.35±21.30
800	30.80 ± 17.98	73.13 ± 23.43
900	31.07 ± 18.57	77.74±26.35
1 000	31.58 ± 18.63	82.14±27.81

经 PVC 后,SUV_{mean}和 SUV_{max}与 β 值仍呈负相关,而 SUV_{peak}与 β 值之间的相关性无统计学意义,表明当 进行 PVC 并选择 SUV_{peak}作为半定量参数时,增加 β 值不会明显降低半定量的准确性。 Vanderhoek 等 [12] 使用 PET 的量化方法评估治疗效果,并比较不同 SUV 参数的差异,结果发现 SUV_{mean}的差异最大(达 90%),而 SUV_{peak}和 SUV_{max}的差异最小。 Brendle 等 [13] 研究不同 SUV 参数对于疾病治疗效果的可靠性后认为,SUV_{peak}是评价小病灶治疗效果的最可靠方法,与本研究的临床结果一致。

标准 NEMA 模型是按 4:1 的球体与背景比例填充 4 个球体(10、13、17 和 22 mm),其余 2 个球体(28 和 37 mm)填充无放射性的水^[8],但本研究需要更多直径球体的 RC 值进行 PVC 校正,所以将球体全部填充放射性溶液。本研究参照以往研究,假设使用 PVC 时所有病灶的肿瘤与背景之比约为 4:1^[14],尽管该对比度比较接近,但在未来的研究中仍需要具有更全面对比度的模型,以实现更高的准确性。此外,本研究中使用的 NEMA 模型的最小球体直

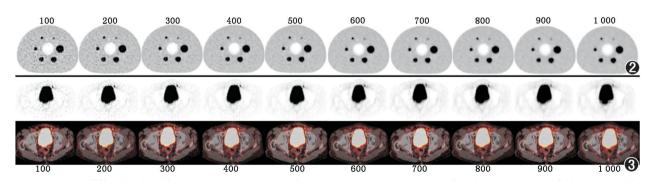


图 2 正则化重建算法按不同 β 值(100~1 000)对 6 个热球(直径 10、13、17、22、28 和 37 mm) 重建后美国国家电气制造商协会(NEMA)模型展示图 **图 3** 前列腺癌患者(68 岁)内分泌治疗复查在不同 β 值(100~1 000)下的⁶⁸ Ga-前列腺特异膜抗原(PSMA) PET/CT 显像图。可见左侧腹股沟区有一淋巴结(CT 下为 5.2 mm),伴⁶⁸ Ga-PSMA 摄取增高。β 值 100~1 000 时,SUV_{max}分别为 15.21、14.72、13.58、12.36、11.15、10.03、9.87、8.84、7.51、6.79,SUV_{mean}分别为 12.23、11.55、10.73、9.96、9.39、8.84、8.22、7.59、6.89、6.03,SUV 峰值(SUV_{peak})分别为 8.21、7.96、7.62、7.31、7.02、6.82、6.53、6.11、5.89、5.63,SUV 标准差(SUV_{SD})分别为 1.37、1.12、0.95、0.90、0.81、0.73、0.66、0.59、0.54、0.49

径为 10 mm,这意味着模型无法覆盖直径小于 10 mm 的小病变,可能会影响病变 SUV 经 PVC 后的准确性。今后仍需要研究更多独立因素对 β 值的影响,包括患者体质指数、不同的组织病理学和不同的示踪剂,为临床应用中选择合适的 β 值提供更清晰的指导方法。

综上,本研究通过主观评分和半定量指标分析示⁶⁸Ga-PSMA PET/CT 显像基于 BSREMA 选择 β 值在 600 和 700 进行图像重建的半定量准确性和图像质量较好;小病灶在 PVC 后 SUV_{peak}稳定,应进一步探索其临床价值。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 郭彬威、黄斌、李肖萌:研究实施、论文撰写;赵京序、李亚渊:统计分析;李思进、武志芳:研究指导、论文修改、经费支持

参考文献

- [1] Tomasi G, Turkheimer F, Aboagye E. Importance of quantification for the analysis of PET data in oncology: review of current methods and trends for the future [J]. Mol Imaging Biol, 2012, 14(2): 131-146. DOI:10.1007/s11307-011-0514-2.
- [2] Bai B, Bading J, Conti PS. Tumor quantification in clinical positron emission tomography [J]. Theranostics, 2013, 3(10): 787-801. DOI;10.7150/thno.5629.
- [3] Du Y, Madar I, Stumpf MJ, et al. Compensation for spill-in and spill-out partial volume effects in cardiac PET imaging[J]. J Nucl Cardiol, 2013, 20(1): 84-98. DOI:10.1007/s12350-012-9649-z.
- [4] Howard BA, Morgan R, Thorpe MP, et al. Comparison of Bayesian penalized likelihood reconstruction versus OSEM for characterization of small pulmonary nodules in oncologic PET/CT[J]. Ann Nucl Med, 2017, 31(8): 623-628. DOI:10.1007/s12149-017-1192-1.
- [5] Teoh EJ, McGowan DR, Bradley KM, et al. Novel penalised likelihood reconstruction of PET in the assessment of histologically verified small pulmonary nodules[J]. Eur Radiol, 2016, 26(2): 576-584. DOI:10.1007/s00330-015-3832-y.
- [6] Teoh EJ, McGowan DR, Bradley KM, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT assessment of histopathologically confirmed mediastinal lymph nodes

- in non-small cell lung cancer using a penalised likelihood reconstruction [J]. Eur Radiol, 2016, 26(11): 4098-4106. DOI: 10.1007/s00330-016-4253-2.
- [7] Ter Voert E, Muehlematter UJ, Delso G, et al. Quantitative performance and optimal regularization parameter in block sequential regularized expectation maximization reconstructions in clinical ⁶⁸Ga-PSMA PET/MR[J]. EJNMMI Res, 2018, 8(1): 70. DOI: 10. 1186/s13550-018-0414-4.
- [8] National Electrical Manufacturers Association. NEMA NU 2-2012 performance measurements of positron emission tomographs [S]. Rosslyn; NEMA, 2013.
- [9] Bertolli O, Eleftheriou A, Cecchetti M, et al. PET iterative reconstruction incorporating an efficient positron range correction method [J]. Phys Med, 2016, 32(2): 323-330. DOI:10.1016/j.ejmp. 2015.11.005.
- [10] Messerli M, Stolzmann P, Egger-Sigg M, et al. Impact of a Bayesian penalized likelihood reconstruction algorithm on image quality in novel digital PET/CT; clinical implications for the assessment of lung tumors[J]. EJNMMI Phys, 2018, 5(1); 27. DOI;10.1186/ s40658-018-0223-x.
- [11] Pandey AK, Sharma P, Pandey M, et al. Spreadsheet program for estimating recovery coefficient to get partial volume corrected standardized uptake value in clinical positron emission tomography-computed tomography studies[J]. Indian J Nucl Med, 2012, 27(2): 89-94. DOI:10.4103/0972-3919.110688.
- [12] Vanderhoek M, Perlman SB, Jeraj R. Impact of different standardized uptake value measures on PET-based quantification of treatment response [J]. J Nucl Med, 2013, 54(8): 1188-1194. DOI: 10.2967/jnumed.112.113332.
- [13] Brendle C, Kupferschläger J, Nikolaou K, et al. Is the standard uptake value (SUV) appropriate for quantification in clinical PET imaging? —Variability induced by different SUV measurements and varying reconstruction methods[J]. Eur J Radiol, 2015, 84(1): 158-162. DOI:10.1016/j.ejrad.2014.10.018.
- [14] Te Riet J, Rijnsdorp S, Roef MJ, et al. Evaluation of a Bayesian penalized likelihood reconstruction algorithm for low-count clinical ¹⁸F-FDG PET/CT[J]. EJNMMI Phys, 2019, 6(1): 32. DOI:10. 1186/s40658-019-0262-y.

(收稿日期:2020-12-18)

·读者·作者·编者·

关于投稿提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通告

根据中华医学会杂志社的相关规定,当论文的主体是以人为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合伦理审核委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准,并提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书。