

临床流行病学

第六讲 诊断性实验研究(续)

章扬熙

四、诊断性试验研究的分析方法:

1. 确定诊断试验正常参考值的方法:有些疾病表现有生理、生化等各种数据的异常,比如血压、血糖等。但是,每个正常人的这些生理、生化指标值也因人、因时而异;有一个正常值的波动范围。如何区分这种事物的质,这种反映在量上的质变,则要用以下方法来确定正常值范围。

①以正常人为研究对象,测定若干人某项生理、生化指标,可得到一个频数分布表,若此分布基本对称,符合或近似正态分布,则可按正态分布求出其 $(1-\alpha)\times 100\%$ 正常值范围

$$\bar{x} \pm u_{\alpha} s \quad (12)$$

式中 \bar{x} 为均数, s 为标准差, u_{α} 为当第一类错误概率为 α 的 u 界值。若该指标为双侧异常,取 u_{α} 值,若为单侧异常值取 $u_{2\alpha}$ 值。

若频数分布表呈明显偏态分布,则用百分位数法计算正常值范围

双侧时, $(1-\alpha)\times 100\%$ 正常值为

$$P_{\alpha/2} \sim P_{1-\alpha/2} \quad (13)$$

单侧时,若值高则异常, $(1-\alpha)\times 100\%$ 正常值为

$$0 \sim P_{1-\alpha} \quad (14)$$

单侧时,若值低则异常, $(1-\alpha)\times 100\%$ 正常值为

$$P_{\alpha} \text{ 以上} \quad (15)$$

式中 P_{α} 为第 α 百分位数,余类推。

例 3 某地成年女子红细胞数的分布如下表,试按正态分布求 95% 正常值范围($\alpha=0.05$)。

$$\bar{x} = \frac{\sum fx}{n} = \frac{73990}{159} = 465.35 \text{ 万 / 立方毫米}$$

表 3 某地成年女子红细胞数的分布

红细胞数 (万/立方毫米)	组中值 x	频数 f	累计频数	累计频率 (%)
360~	370	3	3	1.89
380~	390	7	10	6.29
400~	410	18	28	17.61
420~	430	25	53	33.33
440~	450	26	79	49.69
460~	470	24	103	64.78
480~	490	20	123	77.36
500~	510	15	138	86.79
520~	530	9	147	92.45
540~	550	5	152	95.60
560~	570	4	156	98.11
580~	590	2	158	99.37
600~	610	1	159	100.00

$$s = \sqrt{\frac{\sum fx^2 - \frac{(\sum fx)^2}{n}}{n-1}}$$

$$= \sqrt{\frac{34802300 - \frac{(73990)^2}{159}}{159-1}} = 48.48 \text{ 万 / 立方毫米}$$

红细胞过低或过高均属异常,故宜用公式 13 求双侧 95% 成年女子红细胞的正常值范围,得

$$465.35 \pm 1.96 \times 48.48 = 370.33 \sim 560.37 \text{ 万 / 立方毫米}$$

例 4 对例 3 应用百分位数法求 95% 正常值范围(百分位数计算公式中符号说明见卫生统计学)。

首先求 $P_{2.5}$ 值

$$P_{2.5} = L + \frac{i}{fx} \left(\frac{nx}{100} - c \right) = 380 + \frac{20}{7} \left(\frac{159 \times 2.5}{100} - 3 \right) = 382.79$$

再求 $P_{97.5}$ 值

$$P_{97.5} = L + \frac{i}{fx} \left(\frac{nx}{100} - c \right) = 560 + \frac{20}{4} \left(\frac{159 \times 97.5}{100} - 152 \right) = 575.13$$

成年女子红细胞的 95% 正常值范围为
 $P_{2.5} \sim P_{97.5} = 382.79 \sim 575.13$ 万/立方毫米

② 结合病人该指标的分布确定正常值范围的方法: 前面介绍的是按正常人某项指标的分布来确定正常值范围的方法, 由于不少指标正常人的分布和病人的分布有重叠, 在取不同的割值时, 会有不同的误诊率和漏诊率, 即有不同敏感性和特异性。若主要目的在于减少误诊则选误诊率低、特异性高者; 反之, 若主要目的在于减少漏诊, 则选漏诊率低、敏感性高者, 一般选漏诊率和误诊率均较低者为宜。

例 5 某地测定了正常人和有机汞中毒病人的发汞含量, 结果发现正常人发汞的分布与病人发汞的分布有重叠, 在取不同的正常值范围上限值时, 有不同的误诊率和漏诊率, 结果如下表, 试问怎样选取正常值范围的上限值(割值)为宜?

表 4 不同发汞上限值的误诊率和漏诊率

正常值范围的上限(单侧)(%)	上限值($\mu\text{g/g}$)	误诊率(%)	漏诊率(%)
80	1.8	20	3.5
90	2.6	10	5.0
95	3.0	3	5.5
98	3.9	2	8.0
99	4.2	1	9.0

一般原则是选取误诊率和漏诊率均较低者, 即选取 95% 上限值($3.0 \mu\text{g/g}$) 做为正常值范围的上限较为适当。若主要目的在于减少误诊, 可选 99% 上限值($4.2 \mu\text{g/g}$); 若主要目的在于减少漏诊, 可选

表 5 诊断性试验指标的参数估计

样本指标	标准误	总体指标值 $(1-\alpha) \times 100\%$ 可信限
敏感性(Se)	$s_{Se} = \sqrt{ac/(a+c)^3}$ (16)	$Se \pm u_{\alpha} s_{Se}$ (17)
特异性(Sp)	$s_{Sp} = \sqrt{bd/(b+d)^3}$ (18)	$Sp \pm u_{\alpha} s_{Sp}$ (19)
阳性预测值(PPV)	$s_{PPV} = \sqrt{ab/(a+b)^3}$ (20)	$PPV \pm u_{\alpha} s_{PPV}$ (21)
阴性预测值(NPV)	$s_{NPV} = \sqrt{cd/(c+d)^3}$ (22)	$NPV \pm u_{\alpha} s_{NPV}$ (23)
总一致性(CA)	$s_{CA} = \sqrt{(a+d)(b+c)/N^3}$ (24)	$CA \pm u_{\alpha} s_{CA}$ (25)
Yonden 指数(YI)	$s_{YI} = \sqrt{\frac{ac}{(a+c)^3} + \frac{bd}{(b+d)^3}}$ (26)	$YI \pm u_{\alpha} s_{YI}$ (27)

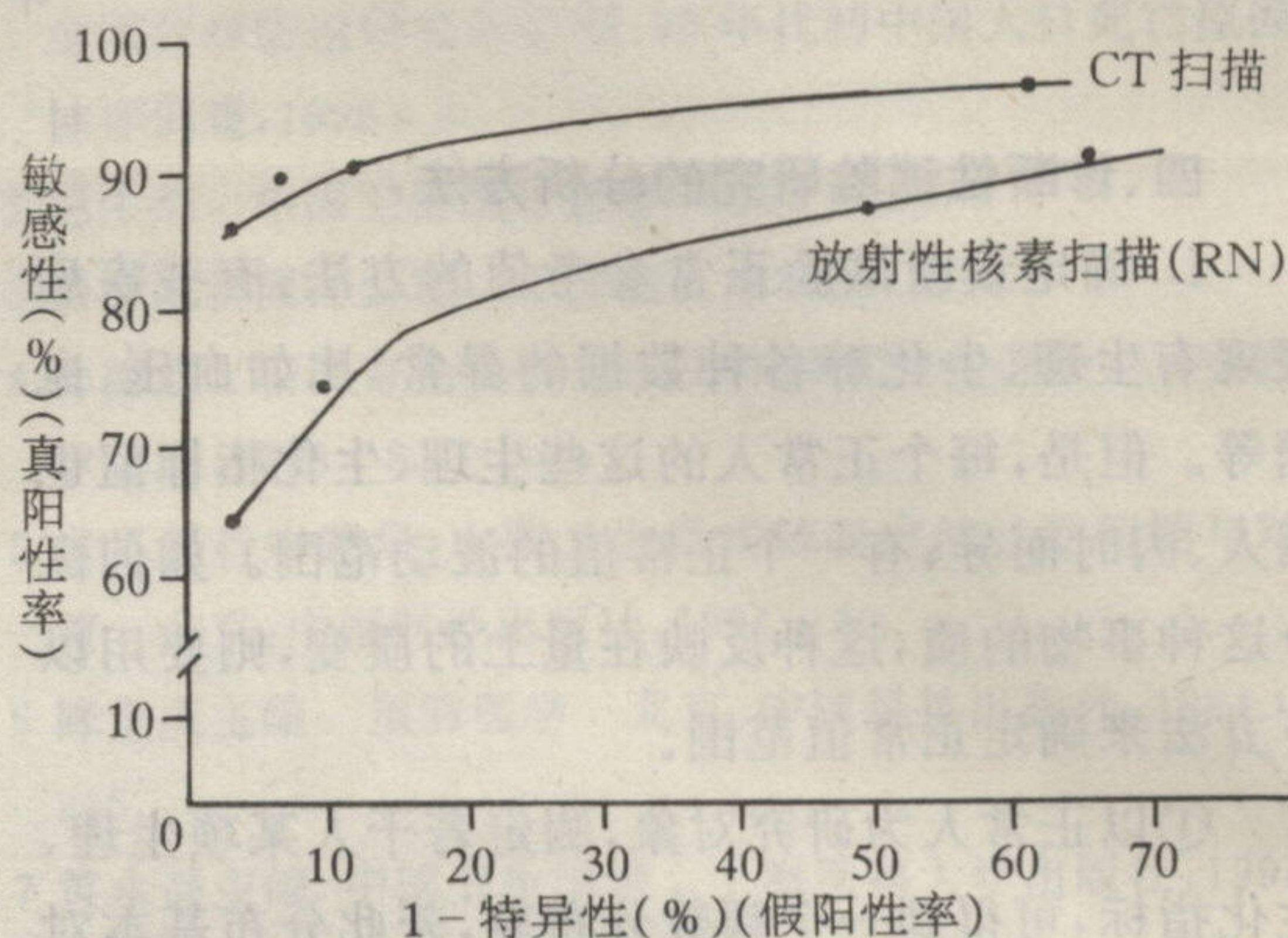
表 6 诊断性试验研究的假设检验

适用情况	检验假设 H_0	计算公式
两个试验的总一致性比较	两法总体的 CA 值相等	$u = \frac{ CA_1 - CA_2 }{S_{CA_1 - CA_2}}$ (28) $s_{CA_1 - CA_2} = \sqrt{S_{CA_1}^2 + S_{CA_2}^2}$ (29)
两个试验的 Youden 指数比较	两法总体的 YI 值相等 (设 $J=YI$)	$u = \frac{ J_1 - J_2 }{S_{J_1 - J_2}}$ (30) $s_{J_1 - J_2} = \sqrt{S_{J_1}^2 + S_{J_2}^2}$ (31)

80% 上限值($1.8 \mu\text{g/g}$)。

受试者工作特性曲线(Receiver operator characteristic 简称 ROC) 是表达真阳性(敏感性)与假阳性($1 - \text{特异性}$)的一种方法, 也可从图中直观选取敏感性与特异性均较高的诊断方法。

例 6 附图是诊断脑瘤的两种试验的 ROC 曲线, 一为 CT 扫描, 一为放射性核素扫描, 试评价此两种诊断试验何者为优?



附图 CT 与 BN 诊断脑瘤的 ROC 曲线

从附图可见, CT 扫描 ROC 曲线在 RN 扫描 ROC 曲线之上, 说明 CT 扫描法诊断脑瘤比 RN 扫描更为敏感, 更为特异, 故宜选用 CT 扫描来诊断脑瘤。

2. 诊断性试验研究的统计推断: 诊断性试验研究为样本研究, 所得的敏感性、特异性、Youden 指数等均为样本值。不同诊断方法的比较, 不可只凭数值

大小而定论,应进行统计学的假设检验。又怎样进行从样本值来推断总体值,则要进行参数估计。关于这些统计推断的计算方法,列如表 5 及表 6。

例 7 应用血清铁蛋白(SF)和血液锌原啉(ZPP)试验法进行铁缺乏症的临床诊断,以骨髓涂片铁染色检查作为诊断缺铁的金标准,确诊为缺铁性贫血 50 例,非缺铁性贫血 78 例,共 128 例。结果如下表,试通过对两试验的 Youden 指数比较此两法何为优?

表 7 SF 法的试验结果

		金标准	
		缺铁	非缺铁
SF	<30	47	3
(ng/ml)	≥30	3	75
合计		50	78

敏感性 = 47/50 = 0.94

特异性 = 75/78 = 0.96

总一致性 = (47+75)/128 = 0.95

Youden 指数 = 0.94 + 0.96 - 1 = 0.90

表 8 ZPP 法的试验结果

		金标准	
		缺铁	非缺铁
ZPP	≥14	28	10
(μg/gHb)	<14	22	68
合计		50	78

敏感性 = 28/50 = 0.56

特异性 = 68/78 = 0.87

总一致性 = (28+68)/128 = 0.75

Youden 指数 = 0.56 + 0.87 - 1 = 0.43

首先,计算两法的 Youden 指数,SF 法为 0.90,ZPP 法为 0.43,SF 法为高,但是两法的两个样本 Youden 指数,这个差别是由于抽样造成的,还是两法的总体 Youden 指数是不同的,SF 法为高,则要进行假设检验。检验假设为 SF 法与 ZPP 法的总体 Youden 指数相等,设检验水准 $\alpha=0.05$ 。应用公式 26 计算 SF 法的方差为

$$s_{Y1}^2 = \frac{47 \times 75}{(47 + 75)^3} + \frac{3 \times 3}{(3 + 3)^3} = 0.001941 +$$

$$0.041667 = 0.043608$$

同理,计算 ZPP 法的方差为

$$s_{Y2}^2 = \frac{28 \times 68}{(28 + 68)^3} + \frac{10 \times 22}{(10 + 22)^3} = 0.002152 +$$

$$0.006714 = 0.008866$$

应用公式 31 求 $S_{J_1-J_2}$,得

$$s_{J_1-J_2} = \sqrt{0.043608 + 0.008866} = 0.23$$

应用公式 30 求 u 值,得

$$u = \frac{|0.90 - 0.43|}{0.23} = 2.04$$

查 u 值表, $u_{0.05} = 1.96$,现在 $u > u_{0.05}$,故 $P < 0.05$,按 $\alpha = 0.05$ 水准拒绝检验假设,即 SF 法与 ZPP 法的总体 Youden 指数不等,SF 法为优。

例 8 对例 7 中 SF 法的各评价指标计算其 95% 的可信限。

查 u 值表,知 $u_{0.05} = 1.96$,并应用表 5 中的各有关公式,得

总体 Se 的 95% 可信限为

$$0.94 \pm 1.96 \times \sqrt{47 \times 3 / (47 + 3)^3} = 0.87 \sim 1.00$$

总体 Sp 的 95% 可信限为

$$0.96 \pm 1.96 \times \sqrt{3 \times 75 / (3 + 75)^3} = 0.91 \sim 1.00$$

总体 CA 的 95% 可信限为

$$0.95 \pm 1.96 \times \sqrt{(47 + 75) \times (3 + 3) / 128^3} = 0.91 \sim 0.99$$

总体 YI 的 95% 可信限为

$$0.90 \pm 1.96 \times$$

$$\sqrt{47 \times 3 / (47 + 3)^3 + 3 \times 75 / (3 + 75)^3} = 0.82 \sim 0.98$$

五、综合计量诊断:通常疾病诊断是综合临床症状、体征及化验、检测等多方面的情况做出的。对一种病而言,其每个症状或体征等并非每个病人全具备,而且有些症状或体征等可以在其他的病中也存在,在这种情况下,怎样进行科学地鉴别诊断和诊断,应靠全面地掌握疾病发生和发展的详细病史、症状和体征,进行必要的化验和检测,综合分析,做出疑似诊断或诊断。怎样进行科学地计量综合,可进行多元判别分析,以下通过实例来介绍简易的 Bayes 概率法。

1. Bayes 概率法:这是根据在患某病的条件下,计算一个病人具有的多种症状和体征等出现的概率,依概率大小来进行判断的方法。若以 X_1, X_2, \dots, X_m 表示各临床表现, A_1, A_2, \dots, A_g 表示病别,当一个病人各症状或体征等的指标值分别为 S_1, S_2, \dots, S_m 时,属于 A_g 病种的概率为下式

$$P(A_g / S_1 S_2 \dots S_m) = \frac{P(A_g) P(S_1 / A_g) P(S_2 / A_g) \dots P(S_m / A_g)}{\sum_{G=1}^g P(A_G) P(S_1 / A_G) P(S_2 / A_G) \dots P(S_m / A_G)} \quad (32)$$

式中 $P(A_g)$ 为事前概率,即可用该病在各鉴别病种中实际发生的频率来估计。比较计算所得的各 $P(A_g / S_1 S_2 \dots S_m)$ 值,若 $P(A_f / S_1 S_2 \dots S_m)$ 最大,则判断该年属 A_f 病种,其值为判定 A_f 病种的事后概率。

2. 示例:

例 9 尿路感染(简称尿感)的诊断,因尿感的 33.5%可无症状,诊断主要依靠实验室检查,特别是尿细菌学检查,而尿感的定位诊断,主要依靠膀胱冲

洗灭菌后尿培养和抗体包裹细菌检查法(ACB)。某院肾科住院的 124 例尿感中,肾盂肾炎 68 例,膀胱炎 56 例,症状、体征及检查如下表。已知某尿感染病人 $X_1 \sim X_6$ 分别为①①①①②①, X_7, X_8 报告尚无,

表 9 124 例尿感病人定位诊断的资料

临床表现	肾盂肾炎(A_1)		膀胱炎(A_2)	
	频数	百分比(%)	频数	百分比(%)
X_1 (尿频)①有	48	70.59	42	75.00
②无	20	29.41	14	25.00
X_2 (尿痛)①有	34	50.00	40	71.43
②无	34	50.00	16	28.57
X_3 (发热)①有	20	29.41	3	5.36
②无	48	70.59	53	94.64
X_4 (肾区叩痛)①有	62	91.18	10	17.86
②无	6	8.82	46	82.14
X_5 (尿白细胞镜检)①<10 个/HP	12	17.65	32	57.14
②≥10 个/HP	56	82.35	24	42.86
X_6 (白细胞排泄率)①<30 万/小时	20	29.41	36	64.29
②≥30 万/小时	48	70.59	20	35.71
X_7 (膀胱冲洗后尿培养)①阳性	55	80.88	11	19.64
②阴性	13	19.12	45	80.36
X_8 (ACB 定位)①阳性	57	83.82	9	16.07
②阴性	11	16.18	47	83.93

试用 Bayes 概率法进行定位诊断。

由于 X_7, X_8 尚未报告结果,仅考虑 $X_1 \sim X_6$ 。首先求出事前概率,得

肾盂肾炎 $P(A_1) = 68/124 \times 100\% = 54.84\%$

膀胱炎 $P(A_2) = 56/124 \times 100\% = 45.16\%$

再用公式 32,求 $P(A_1/S_1S_2 \dots S_6)$ 的分子,得

$$A = 0.5484 \times 0.7059 \times 0.5 \times 0.2941 \times 0.9118 \times 0.8235 \times 0.2941 = 0.012571$$

同理,求 $P(A_2/S_1S_2 \dots S_6)$ 的分子,得

$$B = 0.4516 \times 0.75 \times 0.7143 \times 0.0536 \times 0.1786 \times 0.4286 \times 0.6429 = 0.000638$$

再把有关数据代入公式 32,得

$$P(A_1/S_1S_2 \dots S_6) = \frac{A}{A+B} =$$

$$\frac{0.012571}{0.012571 + 0.000638} = 0.9517 = 95.17\%$$

$$P(A_2/S_1S_2 \dots S_6) = \frac{B}{A+B} =$$

$$\frac{0.000638}{0.012571 + 0.000638} = 0.0483 = 4.83\%$$

由于 $P(A_1/S_1S_2 \dots S_6)$ 大,故诊断为肾盂肾炎,其事后概率为 95.17%,即该病人 95.17%的可能是肾盂肾炎。

(收稿:1996-12-15)