

流行病学与计算机应用

第四讲 筛检试验

俞顺章

【导读】 筛检试验是开展现况调查和疾病早发现、早诊断、早治疗的基础。要找到一个好的筛检方法需经过严格的统计检验和现场流行病学的试验。本文就筛检试验的方法进行介绍。

【关键词】 筛检试验；敏感度；特异度；约登指数

普遍认为对癌症的控制最好的措施是开展筛检,通过“三早”措施,即早期发现、早期诊断和早期治疗癌症病例。但是真正做到“三早”并不是一件轻而易举的事情。筛检方法要经过严格的统计检验,其效果要在人群中开展随机对照双盲试验,筛检还要经得起卫生经济学和人群中长期试用的考验等。

1. 筛检方法的统计检验:见表 1。

表1 筛检试验模式

筛检结果	疾 病	
	有	无
阳性	a	b
阴性	c	d

评估筛检统计学指标主要有 5 种:

(1) 有病者中筛检结果亦阳性称敏感度 = $\frac{a}{a+c}$, 无病者

中筛检结果亦阴性称特异度 = $\frac{d}{b+d}$ 。

(2) 将敏感度与特异度结合起来称约登指数(YI) = 敏感度 + 特异度 - 1, YI 从 0 到 1, 愈接近 1 筛检效果愈好; $s_{z_{YI}} =$

$$\sqrt{\frac{ac}{(a+c)^2} + \frac{bd}{(b+d)^2}}, 95\% CI = YI \pm 1.96(s_{z_{YI}})。$$

(3) 当患病率(DP)不同时, 预测值受很大的影响, 这就是门诊和现场筛检效率不同的根本原因。

(4) 似然比(LR) = $\frac{\text{敏感度}(\text{疾病的 DP})}{\text{敏感度}(\text{DP}) + (1 - \text{特异度})}$

(5) $OR = \frac{\text{敏感度} \times \text{特异度}}{(1 - \text{敏感度})(1 - \text{特异度})} = \frac{LR(+)}{LR(-)}$

筛检阴性肯定未患病,

$$\text{阴性预测值} = \frac{\text{特异度}(1 - DP)}{DP(1 - \text{敏感度}) + (1 - DP)\text{特异度}}$$

筛检阳性的确是患病者,

$$\text{阳性预测值} = \frac{\text{敏感度}(DP)}{\text{敏感度}(DP) + (1 - DP)(1 - \text{特异度})}$$

敏感度、特异度、假阳性率、假阴性率的可信限计算: $p =$ 阳性率, $q = 1 - p$, $n =$ 样本总数

$$p_{\text{下限}} = \frac{(2np + Z_{\alpha/2}^2 - 1) - Z_{\alpha/2} \sqrt{Z_{\alpha/2}^2 - (2 - 1/n) + 4p(nq + 1)}}{2(n + Z_{\alpha/2}^2)}$$

$$p_{\text{上限}} = \frac{(2np + Z_{\alpha/2}^2 + 1) + Z_{\alpha/2} \sqrt{Z_{\alpha/2}^2 - (2 - 1/n) + 4p(nq - 1)}}{2(n + Z_{\alpha/2}^2)}$$

疾病 DP 可以估计, 亦可以按实际输入。

2. 筛检方法分析举例: 具体运算可用 CPEPI 中筛检方法程序^[1]。

用餐 2 h 后测定血糖的方法筛检糖尿病。当血糖水平 ≥ 110 mg/100 ml 时为阳性结果。70 例糖尿病和 510 例非糖尿病患者检查后的结果如表 2。

表2 用餐 2 h 后测定血糖方法筛检糖尿病的结果

血糖检测(mg/100 ml)	糖尿病例数	非糖尿病例数
≥ 110	65	263
< 110	5	247

表 2 的结果可解释为, 在糖尿病患者中检测阳性 65 例, 阴性 5 例; 非糖尿病患者中检测阳性 263 例, 阴性 247 例。按 CPEPI 程序计算:

$$\text{敏感度}(\%) = \frac{a}{a+c} = 92.86\%, 95\% CI: 83.43\% \sim 97.34\%$$

$$\text{特异度}(\%) = \frac{d}{b+d} = 48.43\%, 95\% CI: 44.02\% \sim 52.86\%$$

假阳性率(%) = $1 - \text{特异度} = 51.57\%$, 95% CI: 47.14% ~ 55.98%

假阴性率(%) = $1 - \text{敏感度} = 7.14\%$, 95% CI: 2.66% ~ 16.57%

$$YI = 0.41, 95\% CI: 0.34 \sim 0.49$$

$$LR: \text{阳性检验} = 1.80, \text{阴性检验} = 0.15, OR = 12.21$$

计算事后概率、预测值及检出一例阳性所需检查例数, 应先输入疾病 DP(%):

输入 DP: 8%

$$DP(\text{疾病事前检出概率}) = 8.00\%$$

疾病事后概率: 获阳性结果(13.54%), 获阴性结果(1.27%)

阳性试验预测值 = 13.54%, 阴性试验预测值 = 98.73%

每获一例阳性所需检测例数 = 7.39, 每获一例所需检测数 = 13.46

3. 筛检方法效果的举例:筛检领先时常遇到病程长短和志愿者的偏倚。筛检方法需要不断优选。

(1)肝癌高危对象的筛检:复旦大学中山医院张博恒和杨秉辉^[2]在 1993 年 1 月到 1997 年 12 月的 5 年对上海市肝癌高危人群进行早期发现肝癌病例的研究。对 19 200 名 35~59 岁乙型肝炎表面抗原阳性(HBsAg+)或有慢性肝炎(慢肝)史的高危对象,用测定甲胎蛋白和肝脏超声波的方法开展随机对照肝癌筛检(图 1,表 3)。

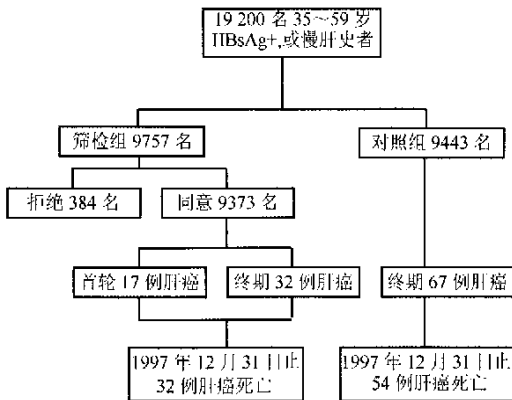


图1 上海市 19 200 名肝癌高危对象随机对照筛检试验结果

表3 上海市肝癌高危对象筛检中筛检组和对对照组前后状况对比

指标	筛检组 (n = 9373) ^a	对照组 (n = 9443)
一般情况		
男性	5869	5979
女性	3504	3464
年龄(岁, M)	42	41
单项 HBsAg(-)	6071	6027
HBsAg(+) + 慢肝	2508	2644
病期(%)		
I	52(60.5)	0(0)
II	12(13.9)	25(37.3)
III	22(25.6)	42(62.7)
合计	86(100.0)	67(100.0)
治疗方法(%)		
手术切除	40(46.5)	5(7.5)
非手术切除	28(32.6)	28(41.8)
减症治疗	18(20.9)	34(50.7)
生存率(%)		
1年	65.9	31.2
2年	59.9	7.2
3年	52.6	7.2
4年	52.6	0
5年	46.4	0
发病例数	86	67
罹患率(/10万)	225.7	163.1
死亡例数	32	54
病死率(%)	37.2	80.6

注:^a 筛检组中拒绝检查 384 例

以上工作结论认为,筛检可能存在领先时间偏倚,由于发现病例比对照组提早,筛检最终并未降低病死率,而只达到预后的改善。每半年一次的筛检较难长期坚持。

(2)乳腺癌自查筛检试验:复旦大学中山医院分院高道利等^[3]和美国 Fred Hutchinson 癌症研究中心合作,旨在通过妇女开展乳房自我检查(BSE)早期发现乳腺癌病例。1989 年 10 月对上海市 26 万纺织女工,在按工厂规模分层后,采用抛币法决定是否筛查。经过整群随机对照试验 14 年后,得到结果如图 2 和表 4。

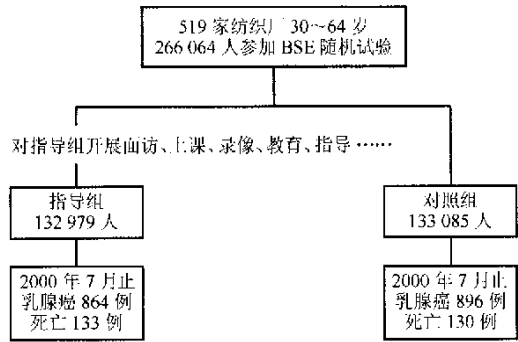


图2 上海市 266 064 名纺织女工乳腺癌 BSE 效果比较

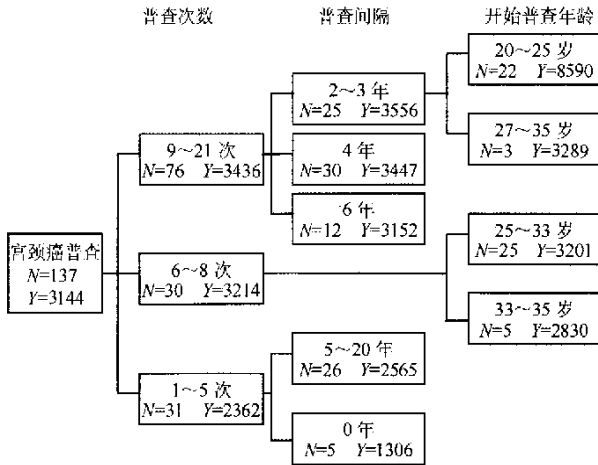
表4 上海市 266 064 名纺织女工 BSE 结果对比

项目	指导组 (n = 1 223 698 人年)	对照组 (n = 1 234 022 人年)
乳腺癌类型 ^a		
浸润型	823	862
原位癌	33	28
不明	1	0
临床诊断	7	6
乳腺癌检出率(/10万)	70.6	72.6
乳腺癌平均年龄(岁, M)	52.9(52.0)	53.8(54.0)
乳腺癌 TNM 分期 ^a		
0 + I	248(29.7)	240(27.6)
II	466(55.9)	510(58.4)
III	107(12.8)	100(11.5)
IV	13(1.6)	22(2.5)
癌肿块大小(cm) ^a		
T1 ≤ 2	405(48.0)	390(44.6)
T2 > 2~5	391(46.3)	448(51.3)
T3 > 5	48(5.7)	36(4.1)
无记录	20	22
良性乳腺病 ^b		
纤维瘤	1102(39.9)	602(40.0)
导管内乳头状瘤	83(3.0)	53(3.5)
囊肿和脂肪瘤	242(8.8)	125(8.3)
不典型增生	59(2.1)	24(1.6)
乳腺病	1275(46.2)	701(46.6)
肿块切除率(/10万)	225.6	122.0
乳腺肿块大小(cm) ^a		
T1 ≤ 2	472(47.9)	257(48.6)
T2 > 2~5	425(43.2)	230(43.6)
T3 > 5	88(8.9)	41(7.8)

注:^a P > 0.05, ^b P < 0.01

研究的结果显示,进行 BSE 教育和指导,未能降低人群的乳腺癌死亡率,两组累积死亡率分别为 150.6/10 万和 120.6/10 万,差异无统计学意义(P > 0.05)。接受 BSE 教育的妇女比没有接受教育的妇女可检出较多的和较小的良性乳房肿块。

(3) 宫颈癌筛查程序的研究: 首先用计算机模拟 137 次, 对与筛检有关的 12 项指标中筛选出 3 项最有意义的构成优化方案。得到图 3 上侧 3 个框: 即妇女一生要做阴道涂片 9~21 次、间隔 3~5 年和开始于 20~35 岁的优化普查方案^[4] (图 3)。该方案经 WHO 专家审核后, 在世界上推广, 即每一名已婚妇女一生应该阴道涂片检查 10 次, 间隔 3 年, 开始和终止年龄为 35~64 岁。



注: N—模拟次数; Y—增寿年数(PYLS)

图3 用减寿年数和增寿年数计算宫颈癌优化筛检方案

江西省靖安地区 13 471 名妇女经过 6 轮筛检宫颈癌后, 建立了筛检队列模型。其构成的 logistic 回归式认为, 经过“一问二看和三涂片镜检”的方法, 即可以发现该人群中 1/3

的高危人群, 其中发现的子宫颈癌病例, 其敏感度可达 87.7%, 特异度 79.5%^[5,6]。该地区妇女在筛检后子宫颈癌的相对生存率达 72.9%, 以后又提高到 90.7%。意味着相对生存率愈接近 100%, 表示与正常人群寿命愈接近^[7] (图 4)。

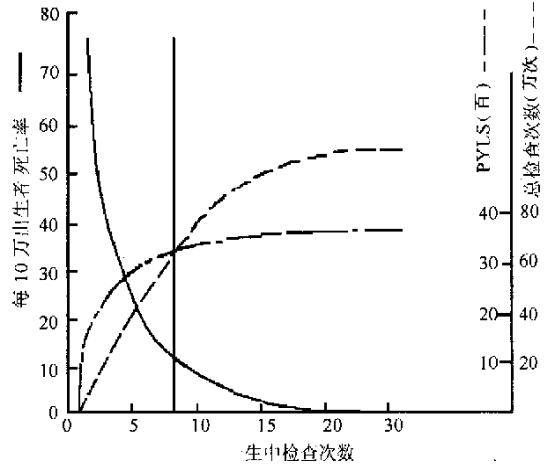


图4 子宫颈涂片检查次数与 PYLS 和死亡率的关系

(4) 用筛检试验方法判定实验室诊断试剂盒的优劣: 上海市某单位自制 ELISA 日本血吸虫病诊断试剂盒, 研究各种抗原包板后用已知血吸虫病患者阳性和阴性血清进行测试, 结果如表 5。

研究的结论为前三种抗原制备的日本血吸虫病诊断试剂盒较好, 但尚待人群中的进一步研究。

表5 上海市某单位自制 10 种 ELISA 日本血吸虫病诊断试剂盒的比较

血吸虫抗原	敏感度 (%)	特异度 (%)	假阳性 (%)	假阴性 (%)	YI
多肽抗原	95.56(83.64~99.23)	93.33(80.69~98.26)	6.67(1.74~19.31)	4.44(0.77~16.36)	0.89(0.79~0.98)
虫卵抗原	95.56(83.64~99.23)	93.33(80.68~98.26)	6.67(1.74~19.31)	4.44(0.77~16.36)	0.89(0.79~0.98)
重组抗原 1	85.48(73.77~92.75)	95.06(87.16~98.41)	4.94(1.59~12.84)	14.52(7.25~26.28)	0.81(0.71~0.91)
成虫抗原 1	91.11(77.87~97.11)	88.89(75.15~95.84)	11.11(4.16~74.85)	8.89(2.89~32.13)	0.80(0.68~0.92)
重组抗原 4	94.05(86.04~97.79)	82.65(73.39~89.29)	17.35(10.71~76.61)	5.95(2.21~13.96)	0.77(0.68~0.86)
成虫抗原 2	90.48(81.59~95.50)	85.71(76.85~91.69)	4.29(8.31~23.15)	9.52(4.50~18.41)	0.76(0.67~0.86)
融合蛋白抗原	93.33(80.69~98.26)	80.00(64.95~89.91)	20.00(10.09~35.05)	6.67(1.74~19.31)	0.73(0.60~0.87)
成虫抗原 3	77.42(64.72~86.68)	93.83(85.55~97.71)	6.17(2.29~14.45)	22.58(13.32~35.28)	0.71(0.60~0.83)
混合抗原	88.89(75.15~95.84)	33.33(20.44~49.05)	66.67(50.95~79.56)	11.11(4.16~24.85)	0.22(0.06~0.39)
重组羊抗原	95.45(75.12~99.76)	14.29(3.76~37.36)	85.71(62.64~96.24)	4.55(0.24~24.88)	0.10(-0.08~0.27)

参 考 文 献

[1] Gahlinger PM, Abramson JH. Computer programs for epidemiologic analysis. Honolulu, Makapuu Medical Press, 1993.
 [2] 张博恒, 杨秉辉. 上海市肝癌高危人群检测方案实施评估. 中国肿瘤, 2001, 10(4): 199-201.
 [3] 高道利, Thomas DB, Ray RM, 等. 上海 26 万妇女乳房自我检查随机试验. 中华肿瘤杂志, 2006, 27(6): 350-354.
 [4] Yu SZ, Miller AB, Sherman GJ. Optimising the age, number of tests, and test interval for cervical screening in Canada. J Epidemiol Community Health, 1982, 36: 1-10.
 [5] 俞顺章. 子宫颈癌的危险因素和流行病学研究. 实用肿瘤杂志, 1998, 13(3): 138-139.
 [6] Zhang ZF, Parkin DM, Yu SZ, et al. Risk factors for cancer of the

cervix in a rural Chinese population. Int J Cancer, 1989, 43: 762-767.
 [7] 张作风, 俞顺章. 子宫颈癌筛检中相对生存率研究. 中国卫生统计杂志, 1988, 5(5): 1-4.

〔至此由本刊邀请俞顺章教授举办的“流行病学与计算机应用”系列讲座已全部刊载。如欲详细了解请参见俞教授撰写的《流行病学与计算机应用》一书。该书已由复旦大学出版社出版, 并附有专用计算机程序和图表的光盘。出版社地址: 200433 上海国权路 579 号〕

(收稿日期: 2007-04-26)

(本文编辑: 张林东)