

• 系列讲座 •

临床流行病学

第二讲 筛查及其应用 (二)

李 辉

四、筛查在疾病控制中的应用及其评价:在疾病控制中,筛查主要是用来早期发现病人或高危个体,以便采取相应的医疗保健措施。其效果可从个体受益、社区受益的生物学效果和社会经济效益等方面进行评价。

1. 估计筛检阳性或阴性者患病的临床意义:对受试者按某种筛检方法检测后,需对具有不同筛检结果的人作解释。对于筛检阳性者,应告诉其患病的可能性,是否需要进一步做检查;对于筛检阴性者,则告诉其未患病的概率,即有多大的可能性是没病的。为此,可采用下述两指标对筛检结果的临床意义做出估计。

(1) 阳性预期值 (positive predictive value): 阳性预期值指筛检阳性者患病的概率,计算公式为:

$$\text{阳性预期值} = \frac{\text{TP (真阳性人数)}}{\text{TP (真阳性人数)} + \text{FP (假阳性人数)}} \times 100\%$$

(2) 阴性预期值 (negative predictive value): 阴性预期值指筛检阴性者无病的概率,计算公式为:

$$\text{阴性预期值} = \frac{\text{TN (真阴性人数)}}{\text{TN (真阴性人数)} + \text{FN (假阴性人数)}} \times 100\%$$

阳性预期值和阴性预期值同时受两类因素的影响,一类是所筛查人群的该病患病率;另一类是筛检方法本身的特异性和敏感性,其关系可用 Bayes 公式来描述:

$$\text{阳性预期值} = \frac{\text{患病率} \times \text{敏感性}}{\text{患病率} \times \text{敏感性} + (1 - \text{患病率}) \times (1 - \text{特异性})}$$

$$\text{阴性预期值} = \frac{(1 - \text{患病率}) \times \text{特异性}}{(1 - \text{患病率}) \times \text{特异性} + \text{患病率} \times (1 - \text{敏感性})}$$

① 患病率对两类预期值的影响: 当敏感性和特

异性不变时,阳性预测值与患病率成正比,而与阴性预期值成反比。但是,阳性预期值对患病率变化非常敏感,而阴性预期值则不太敏感。因此,要提高预测筛检阳性者患病的价值,只有在患病率高的人群进行筛查才有意义。

② 不同的敏感性和特异性对两类预期值的影响: 当患病率不变时,阳性预期值与敏感性和特异性均成正比,但对敏感性不如特异性敏感。当患病率很低时,即使用敏感性很高的筛检方法,其阳性预期值也是很低的。阴性预期值则对敏感性和特异性均不太敏感。选择特异性高的筛检方法,可提高阳性预测值。因此,提高特异性和敏感性是提高筛查效益的重要途径。对同一筛查对象,采用多种筛检方法进行检查,将各种方法组合起来进行结果判定,判别可分为串联或并联两种方式: a. 并联 (in parallel) 判别: 并联阳性指多种筛检结果中,只要有一种方法判为阳性,受试者即定为阳性; b. 串联 (in series) 判别: 串联阳性指多种筛检结果中,只有各种筛检方法均阳性,受试者才定为阳性。显然并联可提高敏感性,串联可提高特异性。

2. 估计筛查人群的患病率: 如果知道一种筛检方法的阳性预期值、敏感性和特异性,可根据下述公式估计被筛查的人中该病的患病率。

$$\text{阳性预期值} = \frac{\text{敏感性} \times \text{患病率}}{\text{敏感性} \times \text{患病率} + (1 - \text{特异性}) \times (1 - \text{患病率})}$$

例如式中: 敏感性 = 0.88, 特异性 = 0.95, 阳性预期值 = 0.17, 代入上述数据, 便可计算出患病率, 其结果为 1 150/10 万。此患病率分母的定义指被筛检的受试者而言, 可以是患该病的人群或高危人群, 不同于人群患病率调查中的分母, 后者强调严格的代表性, 用于描述疾病分布的频率。而通过筛查估计的筛查人群患病率, 则可用来评价筛查的效果, 特别是评价筛查的经济效益有重要用途。

3. 筛查效果的评价指标: 评价筛查效果的指标

作者单位: 中国协和医科大学基础医学院 北京

可分为生物学效果和社会经济效益两类指标。

(1) 筛查的生物学效果的评价: 对被筛查的个体来说, 有可能早期发现自己已患该病, 以便及早治疗, 并可能被治愈或延长生存期; 或及早发现自己已处于患该病的高危状态, 以便及早消除高危状态, 减少发病机会。但在评价其临床意义时, 有可能受某些偏倚的影响, 如领先时间偏倚和病程长短偏倚。

领先时间偏倚 (lead time bias) 指筛检诊断的时间和临床诊断时间之差被解释为因筛查延长的生存时间。这种表面上延长的生存时间, 实际上是筛检导致诊断时间提前所致的偏倚。而病程长短偏倚 (length bias) 指临床前期长的某些癌症病人被筛查到的机会, 要比临床前期短的该类癌症病人大, 而前者的生存期要比后者长, 从而产生一种筛检者要比未被筛检者生存时间长的假象。

从筛查人群的角度对筛查的生物学效果进行评价时, 可用病死率、死亡率和生存率作为评价的指标进行评价。应用这些指标下结论时, 也应注意是否存在上述两种偏倚的影响。

① 病死率: 可用来对经筛查的患者与未经筛查的患者死于该病的百分率的比较。使用此指标时, 应有时间性, 否则比较的意义不大。

② 死亡率: 可用来对筛查人群与未筛查人群之间死于该病频数的比较, 但这指标不是很好的评价指标, 也受观察时间长短的影响, 观察时间越长, 经筛查患者中存活者越少, 两者年死亡率之差会减少; 此外, 由于不能控制筛查阴性者中新病例的发生和死亡, 这部分死亡病例与筛查作用无关, 而用总死亡率做分析时, 会缩小筛查的效果。

③ 生存率: 评价筛查的效果, 这是一项比较好的指标。常用 1、3、5 年生存率来评价癌的筛查计划。有关统计分析方法, 可参见有关统计书。

(2) 筛查的社会经济效益评价: 筛查时筛检结果的判断与解释是一项重要的工作, 处理不当常会带来一系列社会问题, 并造成卫生资源的浪费。

在向被筛检对象解释结果时, 应注意筛检结果不等于临床诊断, 只能根据阳性预期值和阴性预期值, 告诉受检者有多大的可能性是这种病或不是这种病。特别要注意这种筛检结果存在一定的假阳性或假阴性率, 一名健康人被戴上假阳性 (患某种癌) 的帽子后, 会产生很大的精神压力, 可能会给家庭或社会带来一定有害影响。如儿童中筛检的血压偏高儿童被戴上“原发性高血压”帽子后, 可能对此儿童的一生产生不利影响。相反, 一名原本患有某种预后

极差疾病者, 被错判为无病, 以至丧失治疗时机而导致死亡或致残时, 也会给社会或家庭带来损失。

从公共卫生的角度来说, 评价筛查的效果还应从经济效益的角度去评价, 因任何疾病的筛查均要消耗大量的卫生资源。因此一项好的筛查计划, 要求发现和确诊的病人要多, 而投入的卫生资源要少。评价筛查效果经济效益的分析方法有三种。

① 成本效果分析 (cost-effectiveness analysis): 成本效果分析指研究实施筛查计划投入的费用及其获得的生物学效果。通常可估计平均每个病例筛查成本 (包括直接成本和间接成本), 及在健康改善方面取得的效果 (如临床指标的改善及生存期的延长等), 并以此计算成本效果的比率 (如每延长一年生存期所消耗的成本)。

② 成本效益分析 (cost-benefit analysis): 成本效益分析指研究实施筛查计划所投入的费用及所获经济效益的比值。投入费用和经济效益均以货币单位衡量。可用直接和间接投入的成本与直接和间接获得的效益进行比较。

③ 成本效用分析 (cost-utility analysis): 成本效用分析指筛查所投入的成本与取得的生命质量的改善之间的分析评价方法。生命质量包括生理、心理和社会幸福感等健康状况, 及有关经济、家庭和工作等对社会环境状况的满意程度, 以评分法进行定量测量。

五、筛查方案的决策原则与方法: 一项好的筛查方案应符合效率高和经济廉价的原则。效率高指筛查方法敏感性和特异性高, 阳性预期值高; 经济指筛查费用低。现以一项乳癌筛查的结果为例, 阐述决策分析的方法与过程。Stark 和 Way 组织了 2 648 名 33~70 岁乳癌高危妇女的乳癌筛查工作, 筛检方法为触诊、红外线扫描和 X 线摄片检查。其结果见图 2。根据图 2 可首先确定单独使用触诊、红外线和 X 线片任一种筛检方法的敏感性、特异性、阳性预期值和发现的乳癌数。其结果可见表 4。根据图 2 还可确定先做触诊检查, 然后再与红外线或 X 线片任一种检查组合后的敏感性、特异性、阳性预期值和发现乳癌数, 其结果见表 4。

从图 2 和表 4 可看出, 单独使用三种筛检方法筛查 2 684 名乳癌高危妇女, 以单独使用 X 线片筛检效果最好, 但耗资大。因此可首先使用触诊筛检 (触诊阳性者共 39 人), 再用红外线筛检可发现 12 例乳癌, 比仅再用 X 线片筛检只能发现 8 例乳癌的效果好; 触诊阴性者 (共 2 645 人), 再用 X 线片筛检可发

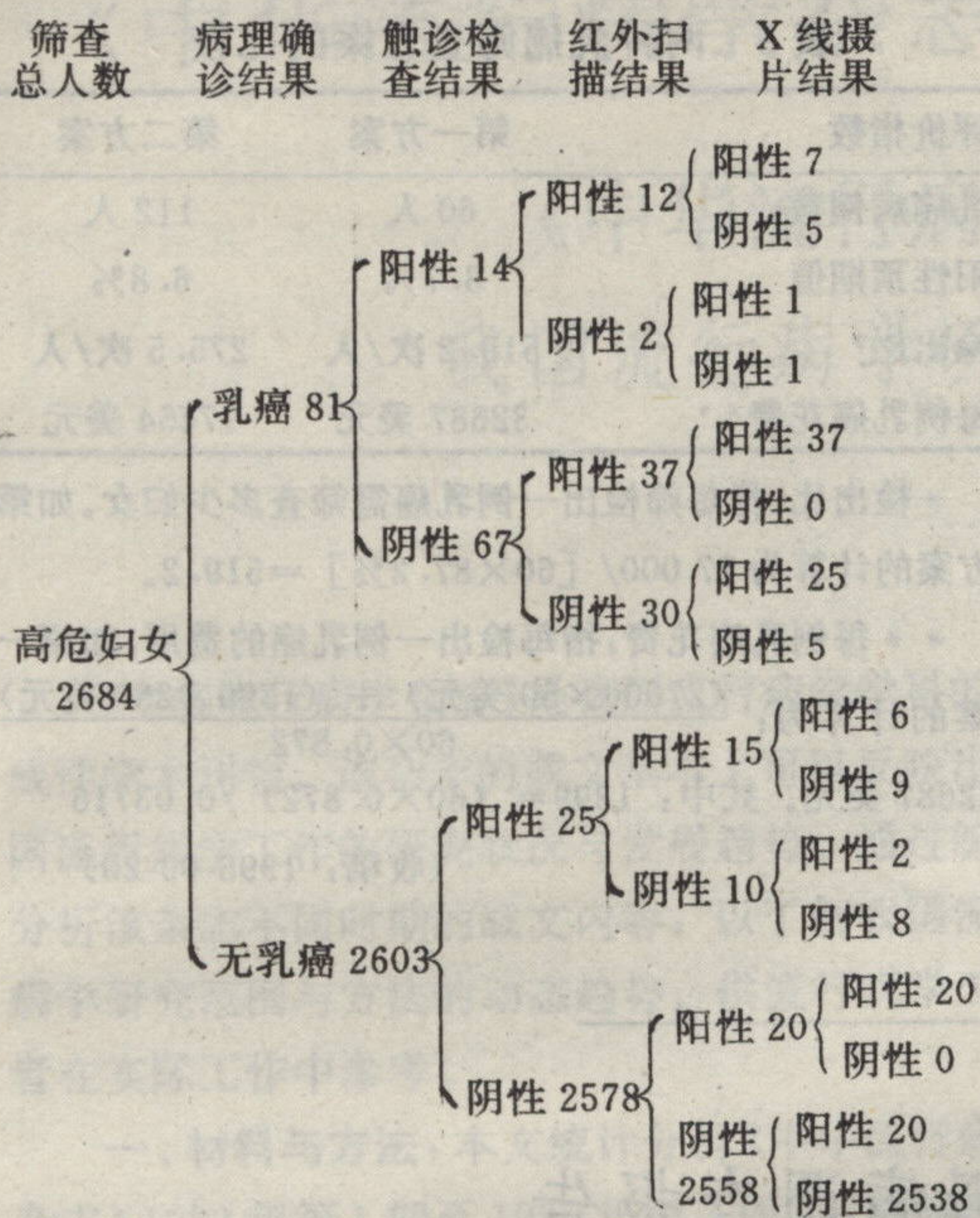


图 2 2 684 名高危妇女三种方法筛查结果

表 4 不同筛检方法和筛查方案的效果比较

方 案	敏感性 (%)	特异性 (%)	阳性预期值 (%)	发现病例数
单纯触诊	17.3	99.0	35.9	14
单纯红外线	60.5	98.7	58.3	49
单纯 X 线摄片	86.4	98.2	59.3	70
触诊(+)加红外线	85.7	40.0	44.4	12
触诊(-)加红外线	55.2	99.2	64.9	37
触诊(+)加 X 线	57.1	68.0	50.0	8
触诊(-)加 X 线	92.5	98.4	60.8	62

现 62 例乳癌, 效果优于仅再用红外线筛检结果, 后种联合筛查只能发现 37 例乳癌。从上述分析可看出先做触诊检查再根据情况做红外线或 X 线片检查, 既可节省费用, 又能提高筛查效率。因此, 可采用下述最佳筛查方案(图 3)。从图 3 筛查方案可看出, 此方案的敏感性(92.6%)是最高的; 特异性为 97.8%, 与表 4 中其它方法相比, 也属最佳的; 阳性预期值为 56.8%, 也接近其它方法的结果; 可发现 75 例病例, 是各种方案中效率最高的。此外, 因先做触诊初筛可减少安全性较低且较贵的 X 线检查; 阳性预期值较高可提高检出效率, 相应也可节省其筛查经费。因此, 该方案是最经济有效的方案。

若筛查对象不选择高危人群, 而选择普通无症状的妇女, 因后者患病率低, 则导致阳性预期值降低, 从而将增加筛查经费。现以下述资料为例, 从经济效益的角度进行筛查方案的抉择。

第一方案: 用随机抽样方法从当地 45~59 岁妇女中, 筛查 27 000 名无症状妇女。

第二方案: 在 2684 名高危妇女(家族中母亲或姐妹有乳腺癌病史者) 中实施同样的筛查方案。

决策时可获得下述有关资料: ①45~59 岁妇女乳癌年发病率=0.0017; ②45~59 岁高危妇女乳癌年发病率=0.00318; ③临床前期筛检发现的乳癌病人平均生存时间=15.6 个月; ④X 线摄片检查的敏感度=87.2%; ⑤X 线摄片检查的特异度=95.0%; ⑥每次 X 线摄片检查费用=50 美元/人; ⑦每做一

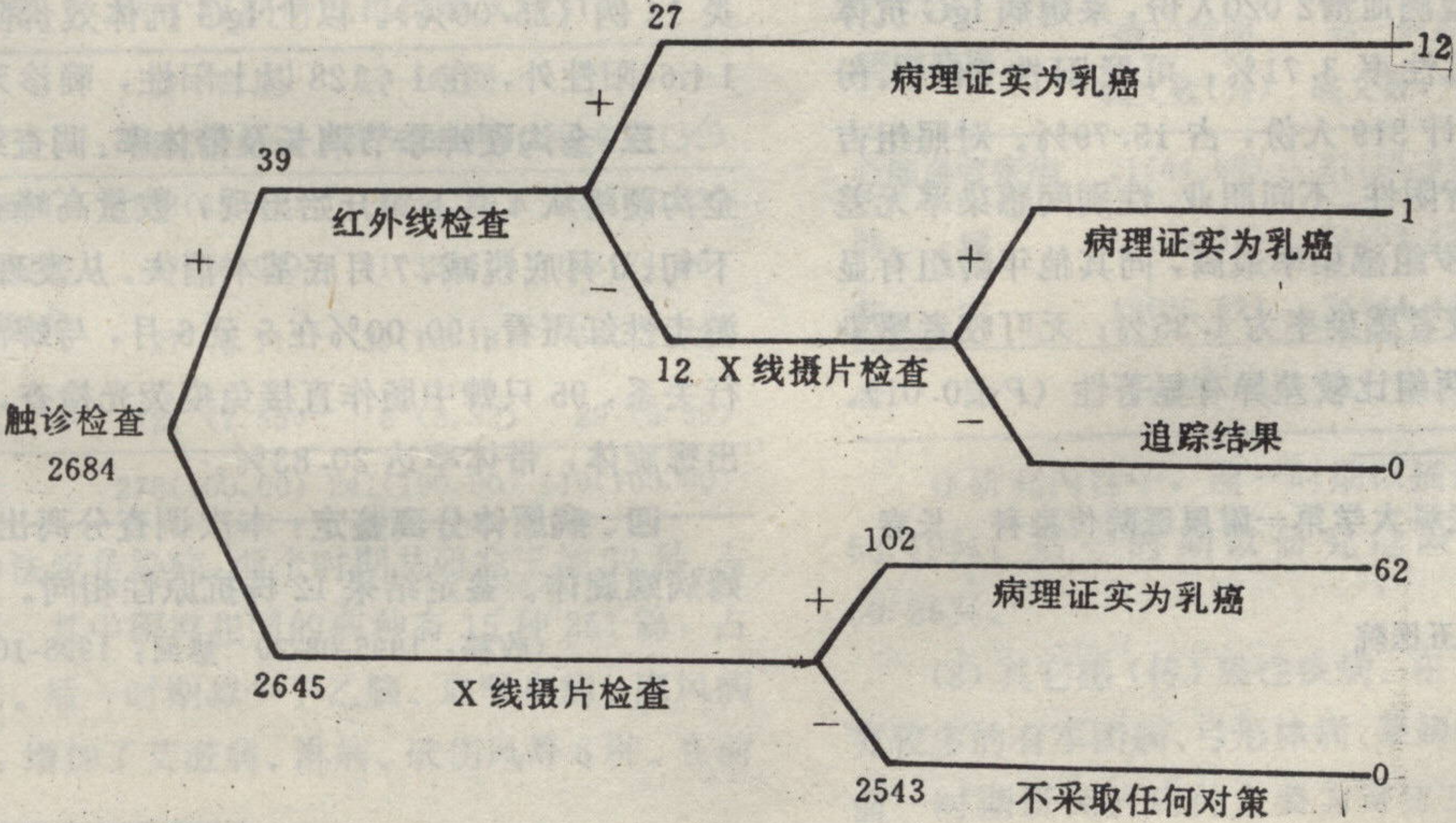


图 3 2 684 名乳癌高危妇女筛查方案

次活组织检查费用=250 美元/人。

根据上述资料,可获下述结果,详见表 5。从表 5 可看出,按两个方案进行筛查,同样查 27 000 人,但第一方案只发现 52 例乳癌($60 \times 87.2\%$),而第二方案可发现 98 例乳癌($112 \times 87.2\%$);第一方案每发现一例乳癌需花费 32 687 美元,而第二方案则只需 17 454 美元。因此,从高危人群中筛查乳癌,其效率和经济效益均比从一般无症状妇女中筛查乳癌要好。

表 5 两种乳癌筛查方案的比较

评价指数	第一方案	第二方案
乳癌病例数	60 人	112 人
阳性预期值	3.7%	6.8%
检出比*	519.2 次/人	275.5 次/人
每例乳癌花费**	32687 美元	17454 美元

* 检出比:指每筛检出一例乳癌需筛查多少妇女。如第一方案的计算为 $27\,000 / [60 \times 87.2\%] = 519.2$ 。

** 每例乳癌花费:指每检出一例乳癌的费用。如第一方案的计算为: $\frac{(27000 \times 50 \text{ 美元}) + (1399 \times 250 \text{ 美元})}{60 \times 0.872}$

=32687 美元。式中: $1399 = (60 \times 0.872) / 0.03716$

(收稿: 1995-09-20)

吉林长白山林区莱姆病调查报告

张清泉¹ 牛俊奇¹ 杨庆丰² 刘立民² 关星晨²

为了摸清长白山林区人群莱姆病流行情况及临床特点,以便制定防治对策,我们于 1992 年 4 月至 1993 年 10 月选择了 6 个调查点,按预制的调查表对林区人员询问病史、蜱叮咬史,采血样以间接免疫荧光法检测莱姆病特异 IgG 抗体,用钩体显微凝溶试验和梅毒 USR 排除交叉感染,并用 BSK 培养基对全沟硬蜱进行了病原分离。结果报道如下。

一、人群莱姆病感染情况:三个地区六个林业局调查 3 000 人,检测血清 2 020 人份,莱姆病 IgG 抗体阳性 75 份,阳性率 3.71%,可疑阳性 244 人份(12.08%),合计 319 人份,占 15.79%。对照组吉林市 100 人份皆阴性。不同职业、性别间感染率无差异;而 40~50 岁组感染率最高,同其他年龄组有显著差别。有叮咬者感染率为 4.35%;无叮咬者感染率为 1.22%;两组比较差异有显著性 ($P < 0.01$)。

二、发病率及临床表现:调查发现病人 56 例,发病率 2.77%,各林区均有发病,无显著性差异 ($P > 0.05$)。56 例中皮肤损害 24 例 (42.85%),典型游走性红斑 5 例,非典型皮肤损害 19 例,伴流感症状。神经系统症状 14 例 (25.00%),面瘫 3 例,脑膜脑炎 4 例,脊神经根炎 4 例,末梢神经炎 2 例,神经衰弱 2 例。心脏异常 4 例 (7.14%),表现心律失常,心率过快或过缓,1 例呈心脏炎、心力衰竭表现。关节炎 14 例 (25.00%)。以上 IgG 抗体效价除 2 例为 1:64 阳性外,在 1:128 以上阳性,确诊无疑。

三、全沟硬蜱季节消长及带体率:调查结果表明全沟硬蜱从 4 月下旬开始出现,数量高峰在 5 月中下旬、6 月底锐减、7 月底基本消失。从发现的 14 例游走性红斑看,90.00%在 5 至 6 月,与蜱消长呈平行关系,95 只蜱中肠作直接免疫荧光检查,20 只检出螺旋体,带体率达 20.83%。

四、病原体分离鉴定:本次调查分离出 12 株莱姆病螺旋体。鉴定结果 12 株抗原性相同。

(收稿: 1995-08-20 修回: 1995-10-12)

1 白求恩医科大学第一附属医院传染科 长春 130021

2 吉林市第五医院