

第七章

筛 检

Screening

引言

方知庐山真面目
筛而查之
重点捕捞
全面撒网



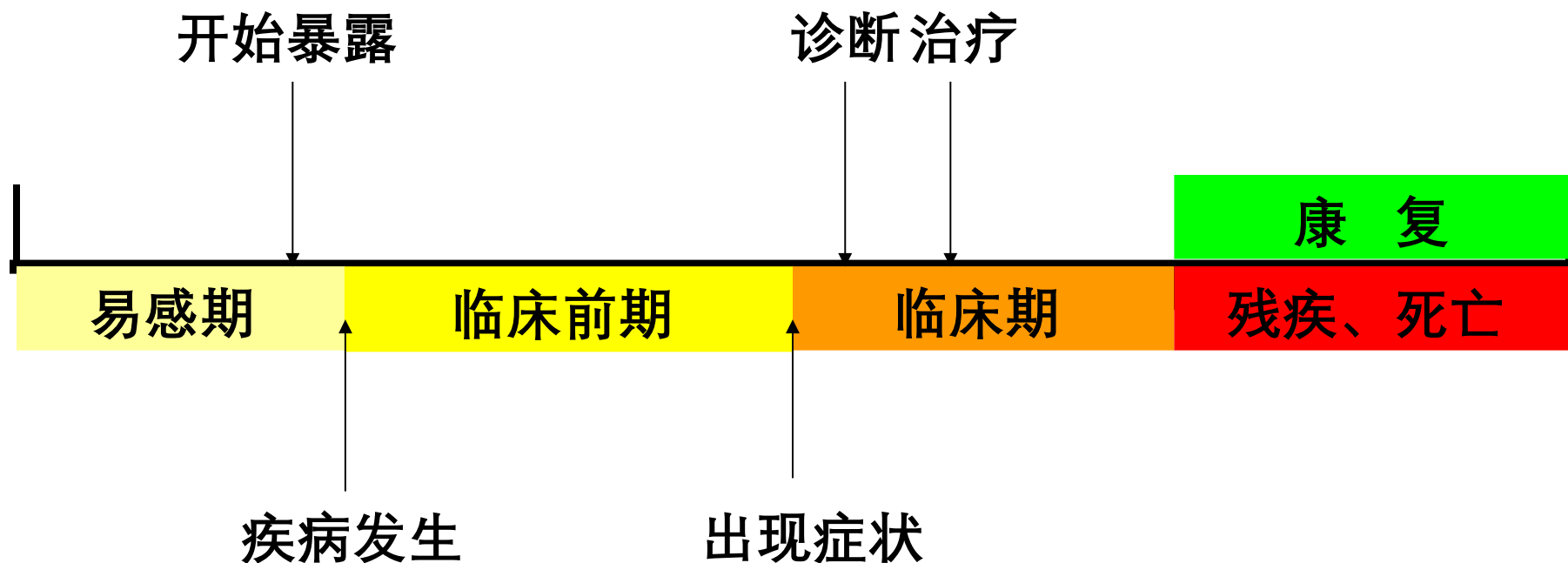


图 7 - 1 疾病自然史与筛检示意图

如果疾病在临床前期出现一些可以识别的异常特征，如肿瘤的早期标识物（biomarkers）、血压升高、血脂升高等，则可使用一种或多种方法将其查出，并对其做进一步的诊断和治疗，则可延缓疾病的发展，改善其预后

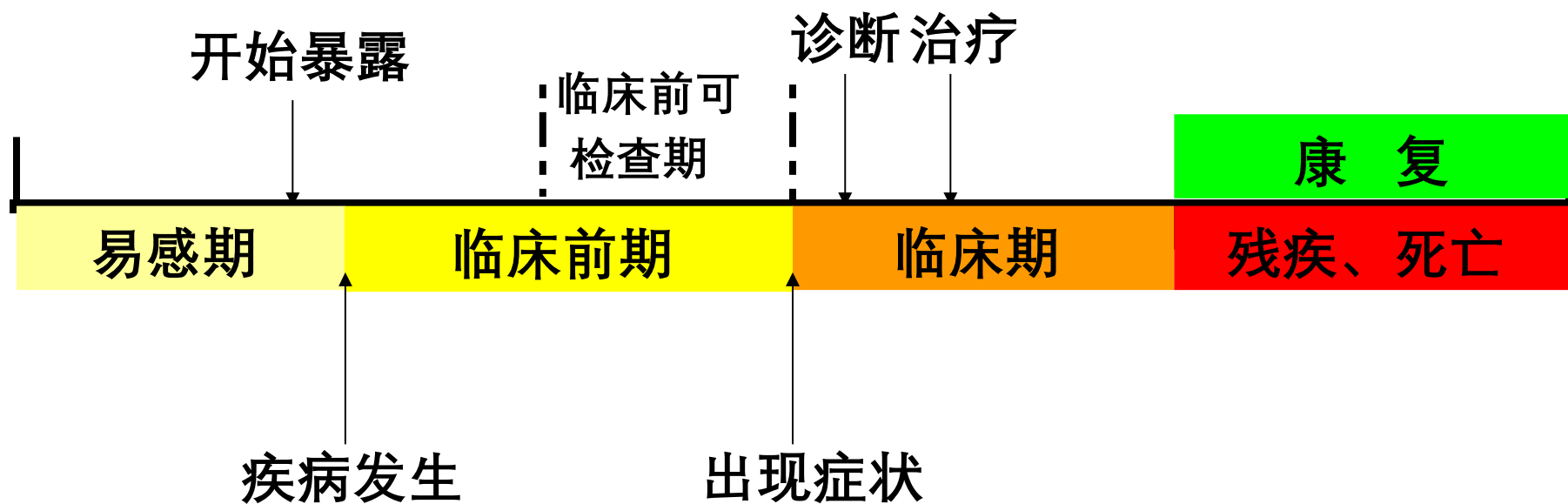


图 7 - 2 疾病自然史与筛检示意图

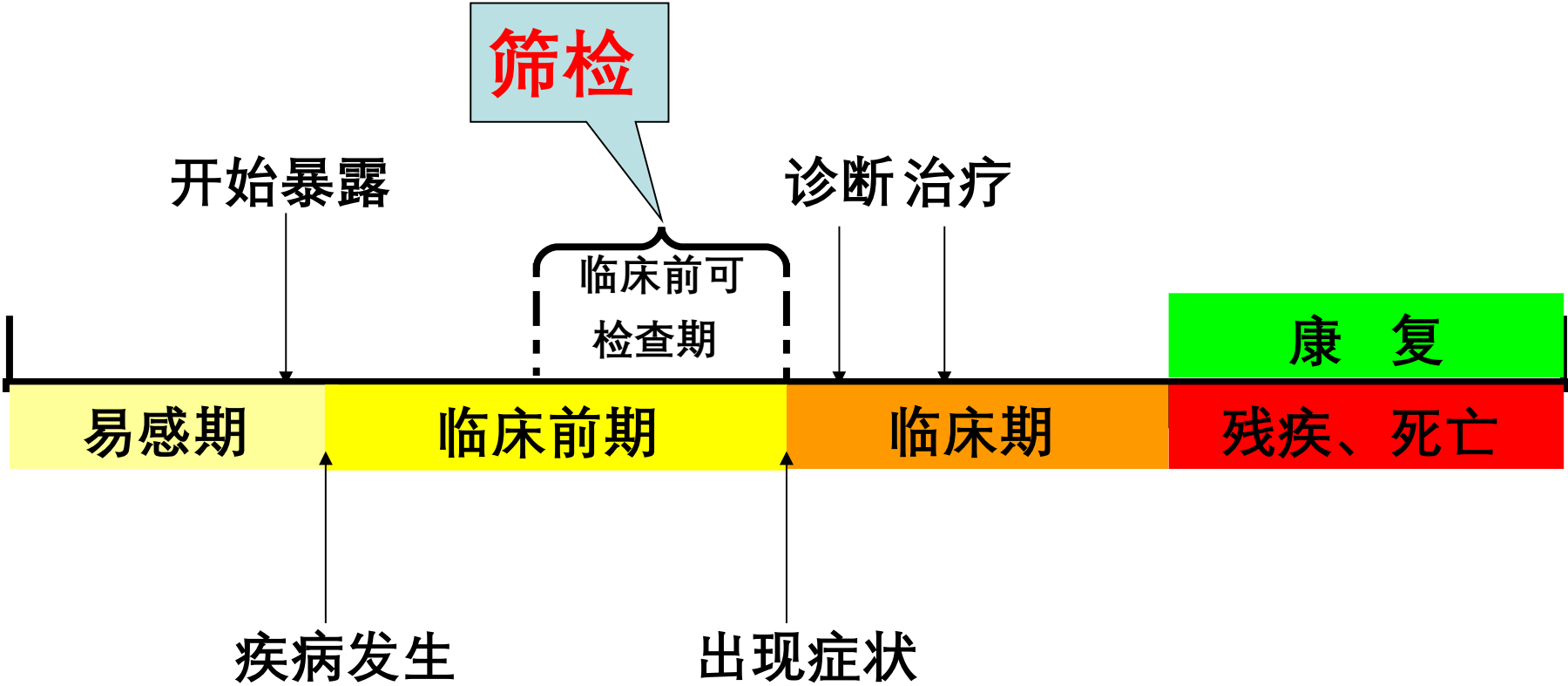


图 7 - 3 疾病自然史与筛检示意图

目 录

第一节 概 述

第二节 筛检试验的评价

第三节 筛检效果的评价

第一节 概 述

一、概念

◆ 概 念

筛检（ screening ）是运用快速、简便的试验、检查或其他方法，将健康人群中那些可能有病或缺陷、但表面健康的个体，同那些可能无病者鉴别开来。

从健康人群中早期发现可疑病人的一种措施，不是对疾病做出诊断。



第一节 概 述

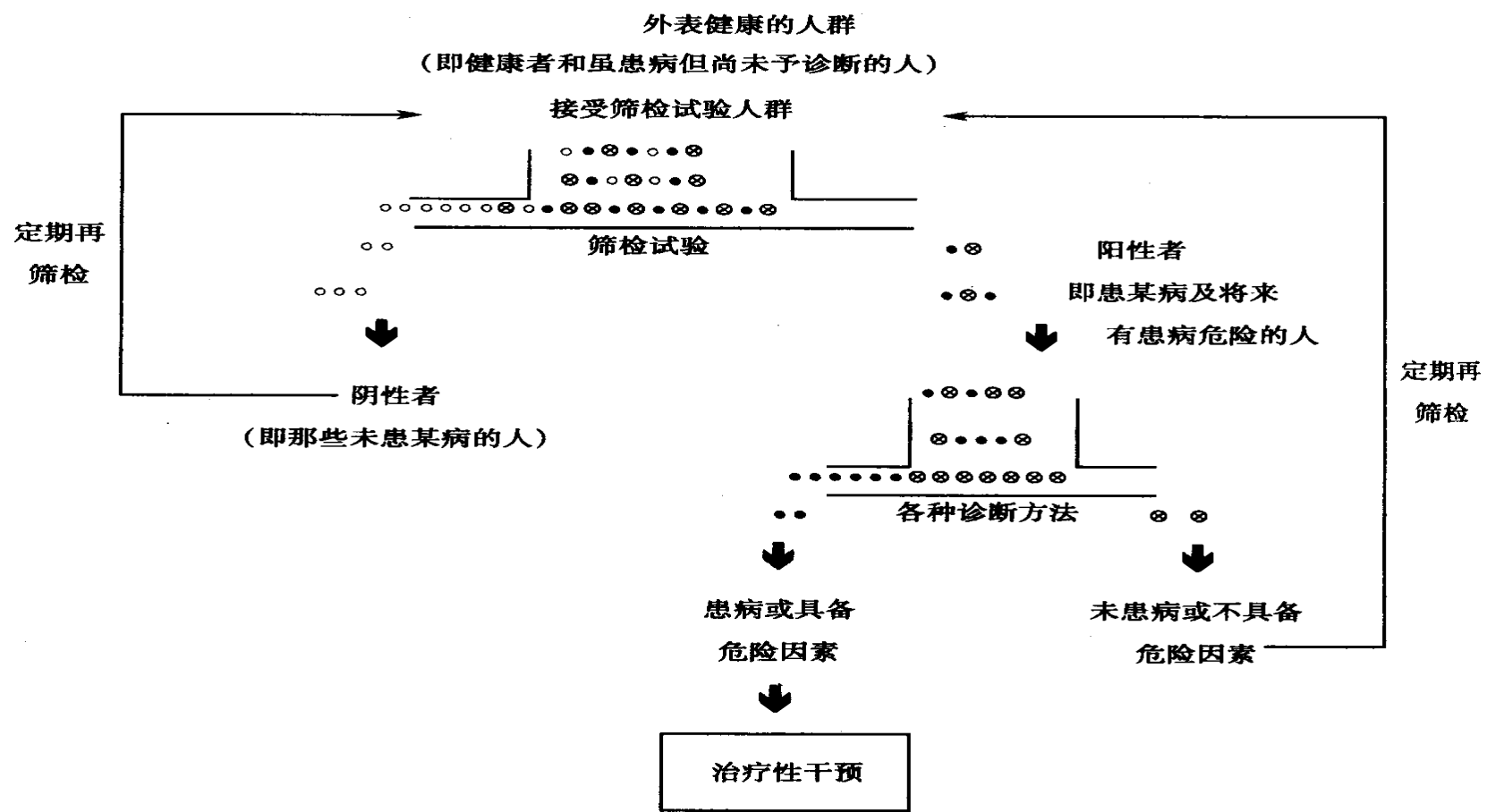


图 7-4 筛检试验流程图

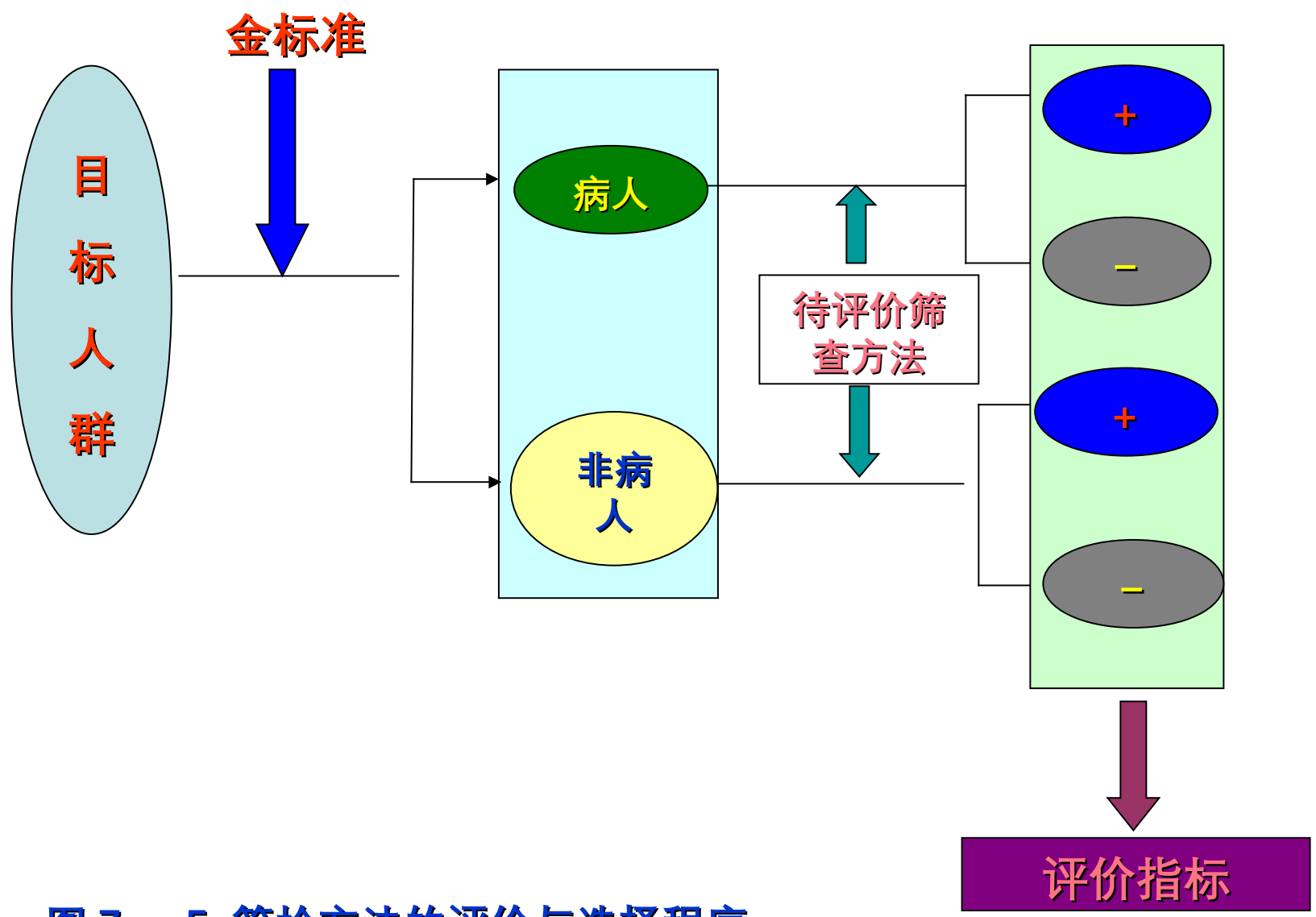
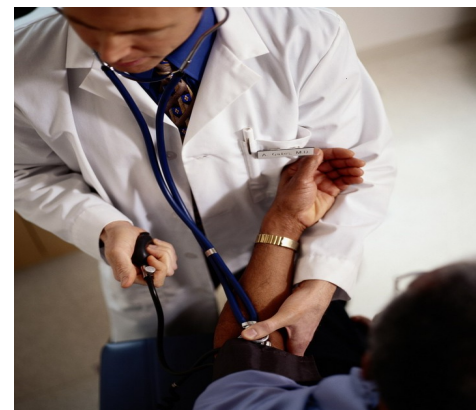


图 7 - 5 筛检方法的评价与选择程序

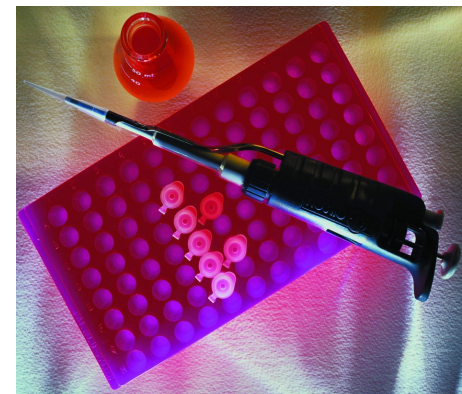
◆ 筛检试验 (screening test)

- **目的**：识别健康人群中未被发现的某病患者或可疑患者，或高危个体
- **方法**：问卷、常规体格检查、物理学检查、实验室检验、分子生物学技术
- **特征**：简单、廉价、快速、安全、易于被群众接受、良好的可靠性与精确性



二、筛检的类型

- 按筛检对象的范围
 - 整群筛检 (mass screening)
 - 选择性筛检 (selective screening)
- 按筛检项目的多少
 - 单项筛检 (single screening)
 - 多项筛检 (multiple screening)



三、筛检的目的



◆达到一级预防

危险因素的筛检可使某些慢性病达到一级预防

◆达到二级预防

“三早”措施

◆了解疾病的自然史，开展流行病学监测

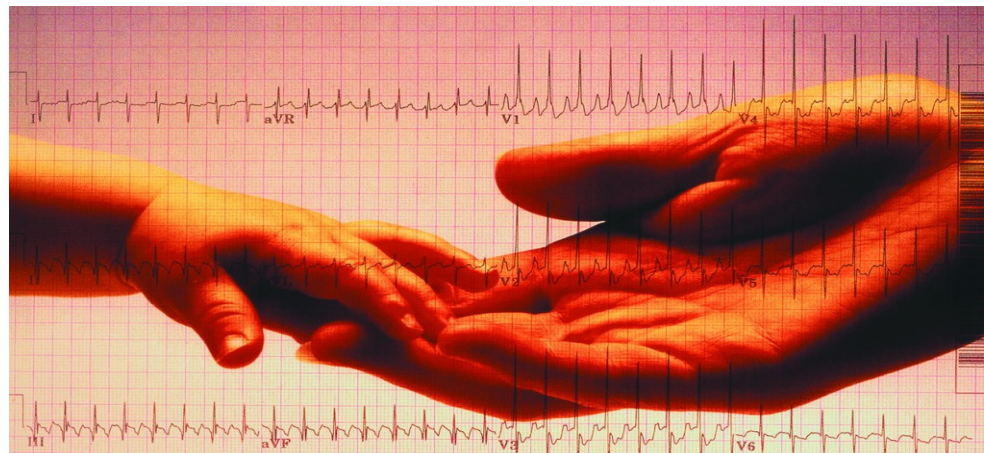
四、筛检试验与诊断试验的区别

	筛检试验	诊断试验
对象	健康人或无症状的病人	病人
目的	发现可疑病人	对病人进行确诊
要求	快速、简便、安全，高灵敏度	复杂、准确性和特异度高
费用	经济、廉价	花费较高
处理	用诊断试验确诊	严密观察和及时治疗

五、实施原则

◆ 社会学方面

- 重大公共卫生问题
- 对筛检阳性者能实行有效的追踪和干预
- 有比较高的成本 - 效益比
- 所用筛检技术易于被群众接受



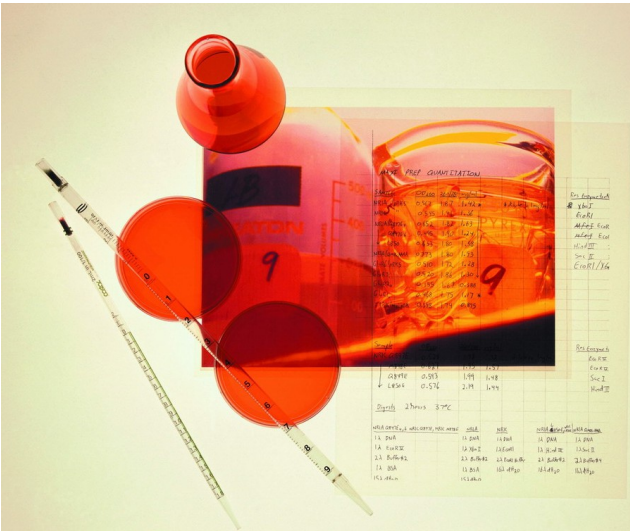
◆科学方面

- 对所筛检疾病的自然史有比较清楚的了解
- 所筛检疾病有可识别的早期临床症状或体征
- 所筛检疾病有足够长的领先时间
- 对筛检疾病疾病的预防效果及其副作用有清楚认识



◆ 伦理学方面

- 已确认筛检可以改变疾病的自然史
- 有相应的诊断和治疗方法
- 有可行的预防措施



◆ 基本条件

- 筛检方法
- 确诊方法
- 有效的治疗手段

三者缺一不可，否则将导致卫生资源浪费，给筛检试验阳性者带来生理和心理上的伤害等不良后果



六、伦理学问题

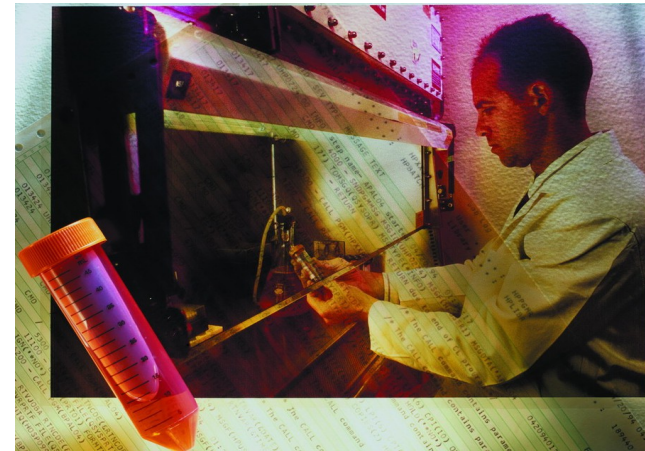
- ◆ 个人意愿
- ◆ 有益无害
- ◆ 公正平等



第二节 筛检试验的评价

一、评价方法

筛检试验的**评价**就是将待评价的筛检试验与诊断目标疾病的标准方法——即“**金标准**” (gold standard)——进行同步盲法比较，判定该方法对疾病“诊断”的真实性和价值



◆ 确定“金标准”

“**金标准**”指当前临床医学界公认的诊断疾病的最可靠的方法，也称为标准诊断

金标准

- 活 / 尸检
- 手术发现
- 微生物培养
- 特殊检查
- 影像诊断
- 长期随访的结果





◆ 选择研究对象

- 病例组

用金标准确诊‘有病’的病例，应包含典型的、不典型病例，早、中、晚期病例，轻、中、重病例、有和无并发症的患者

- 对照组

用金标准证实没有目标疾病的其他病例，特别是与该病容易混淆的病例

- 正常人一般不宜纳入对照组

◆ 样本大小的计算

- 待评试验的灵敏度
- 待评试验的特异度
- 显著性检验水平 α ，一般为 0.05
- 容许误差 δ ，一般为 0.05 ~ 0.10
- 当灵敏度和特异度均接近 50% 时，可用近似公式

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2}{\delta^2} (1 - p) p$$

正态分布中累积概率
等于 $\alpha / 2$ 时的 Z 值

待评价筛检方法
的灵敏度或特异
度

待评价的筛检试验的估计灵敏度为 75% ， 特异度 55%
， 计算病例和对照组的样本量

设 $\alpha = 0.05$ ， $\delta = 0.08$ ， 则：

$$n_1 = (1.96/0.08)^2 \times (1-0.75) \times 0.75 = 112.5 \approx 113$$

$$n_2 = (1.96/0.08)^2 \times (1-0.55) \times 0.55 = 148.6 \approx 149$$

评价该试验， 病例组为 113 例， 对照组为 149 例

整理评价结果

表 7-1 筛检试验评价

筛检试验	金标准		合计
	患者	非患者	
阳性	真阳性 A	假阳性 B	R_1
阴性	假阴性 C	真阴性 D	R_2
合计	C_1	C_2	N

二、评价的指标

◆ 真实性 (validity, 效度)

指测量值与实际值相符合的程度，故又称准确性 (accuracy)

- 灵敏度 (sensitivity) 与假阴性率 (false negative rate)
- 特异度 (specificity) 与假阳性率 (false positive rate)
- 正确指数 (Youden's index)
- 似然比 (likelihood ratio , LR)

阳性似然比 (positive likelihood ratio, + LR)

阴性似然比 (negative likelihood ratio, - LR)

诊断试验	金标准		合计
	患者	非患者	
阳性	真阳性 A	假阳性 B	R ₁
阴性	假阴性 C	真阴性 D	R ₂
合计	C ₁	C ₂	N

◆ 灵敏度 (sensitivity)(真阳性率

即实际有病而按该诊断标准被正确地判为有病的百分率

$$\text{灵敏度} = \frac{A}{A + C} \times 100\%$$

◆ 假阴性率 (false negative rate)(漏诊率)

即实际有病，但根据该诊断标准被定为非病者的百分率

$$\text{假阴性率} = \frac{C}{A + C} \times 100\%$$

诊断试验	金标准		合计
	患者	非患者	
阳性	真阳性 A	假阳性 B	R ₁
阴性	假阴性 C	真阴性 D	R ₂
合计	C ₁	C ₂	N

◆ 特异度 (specificity)(真阴性率)

实际无病按该诊断标准被正确地判为无病的百分率

$$\text{特异度} = \frac{D}{B + D} \times 100\%$$

◆ 假阳性率 (false positive rate)(误诊率)

即实际无病，但根据该诊断标准被定为有病的百分率

$$\text{假阳性率} = \frac{B}{B + D} \times 100\%$$

◆ 正确指数

也称约登指数（ Youden's index ），是灵敏度和特异度之和减去 1 。

$$\begin{aligned}\text{正确指数} &= (\text{灵敏度} + \text{特异度}) - 1 \\ &= 1 - (\text{假阳性率} + \text{假阴性率})\end{aligned}$$

◆ 似然比 (likelihood ratio, LR)

- ★ 是同时反映灵敏度和特异度的复合指标
- ★ 有病者中得出某一诊断试验结果的概率与无病者得出这一概率的比值

诊断试验	金标准		合计
	患者	非患者	
阳性	真阳性 A	假阳性 B	R ₁
阴性	假阴性 C	真阴性 D	R ₂
合计	C ₁	C ₂	N

◆ 阳性似然比

诊断试验结果的真阳性率与假阳性率之比

$$+LR = \frac{\text{真阳性率}}{\text{假阳性率}} = \frac{\text{灵敏度}}{1 - \text{特异度}}$$

◆ 阴性似然比

诊断试验结果的假阴性率与真阴性率之比

$$-LR = \frac{\text{假阴性率}}{\text{真阴性率}} = \frac{1 - \text{灵敏度}}{\text{特异度}}$$

◆ 可靠性 (reliability)

也称信度、精确度 (precision) 或可重复性 (repeatability)

指在相同条件下用某测量工具 (如筛检试验) 重复测量

同一受试者时获得相同结果的稳定程度

- 标准差和变异系数 (CV)
- 符合率 (agreement/consistency rate) 与 Kappa 值

标准差和变异系数

- 标准差和变异系数的值 ↓ ↑ ，表示可重复性 ↑ ↓ ，精密
度 ↑ ↓
- 变异系数为标准差与算术均数之比
- 变异系数 = (标准差 / 算术均数) × 100%

符合率 又称一致率

是筛检试验判定的结果与标准诊断的结果相同的数占总受检人数的比例

$$\text{一致率} = \frac{A + D}{A + B + C + D} \times 100\%$$

Kappa 值

Kappa 值 = 实际一致性 / 非机遇一致性

$$Kappa = \frac{N(A + D) - (R_1C_1 + R_2C_2)}{N^2 - (R_1C_1 + R_2C_2)}$$

影响筛检试验可靠性的因素

- 受试对象生物学变异
- 观察者
- 实验室条件

◆ 预测值 (predictive value)

反映应用筛检结果来估计受检者患病和不患病可能性的大小的指标

- 阳性预测值 (positive predictive value, PPV)
- 阴性预测值 (negative predictive value, NPV)

第二节 筛检试验的评价

PPV

指试验阳性结果中真正患病（真阳性）的比例

$$\text{阳性预测值} = \frac{A}{A + B} \times 100\%$$

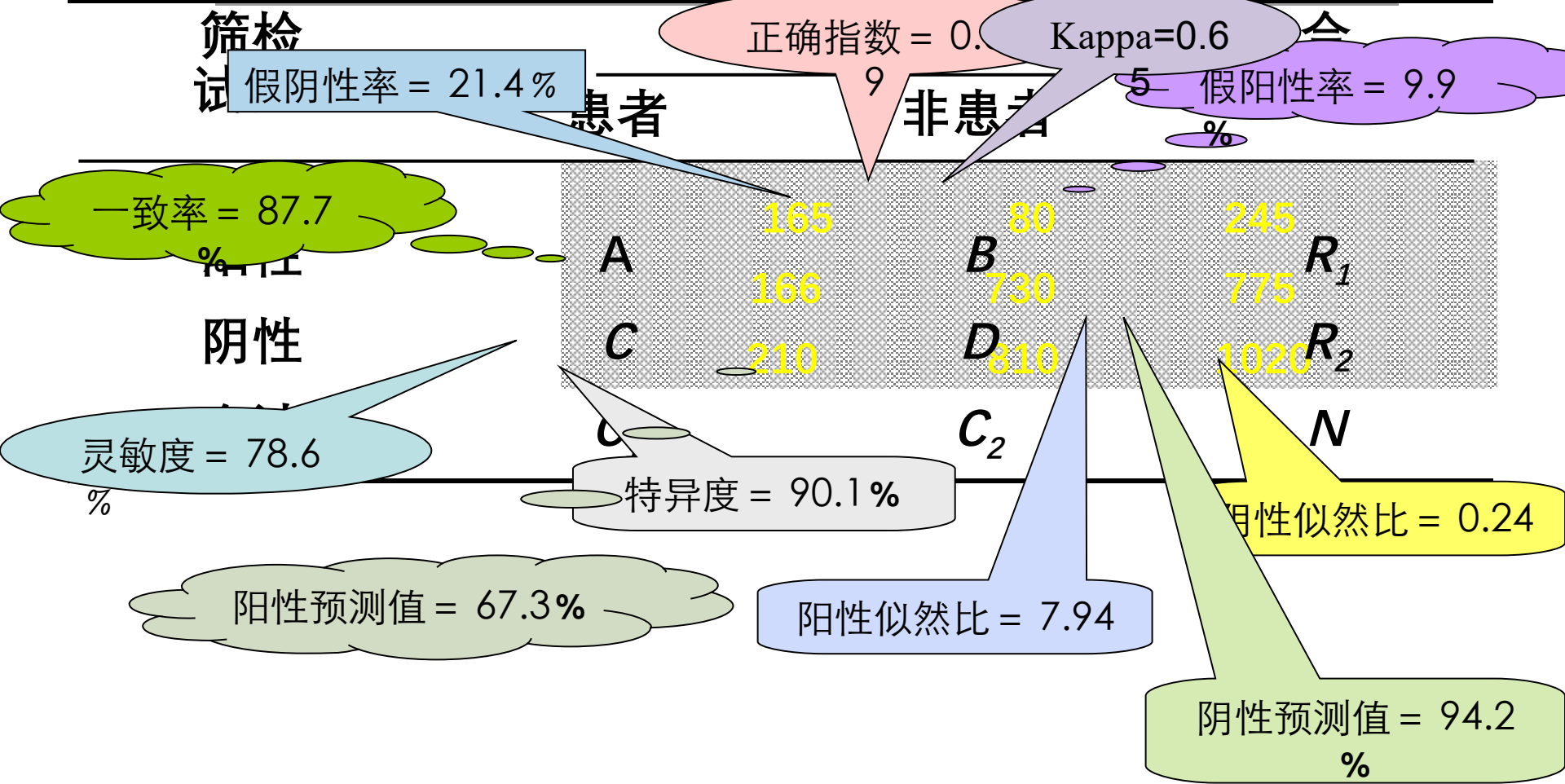
NPV

指筛检试验阴性者不患目标疾病的可能性

$$\text{阴性预测值} = \frac{D}{C + D} \times 100\%$$

第二节 筛检试验的评价

例 1 人群某病患病状况与筛检结果的关系



预测值与受检人群目标疾病患病率的关系

阳性预测值、阴性预测值与患病率、灵敏度
和特异度的关系，根据 Bayes 定理可用以下公
式

$$\text{阳性预测值} = \frac{\text{灵敏度} \times \text{患病率}}{\text{灵敏度} \times \text{患病率} + (1 - \text{患病率})(1 - \text{特异度})}$$

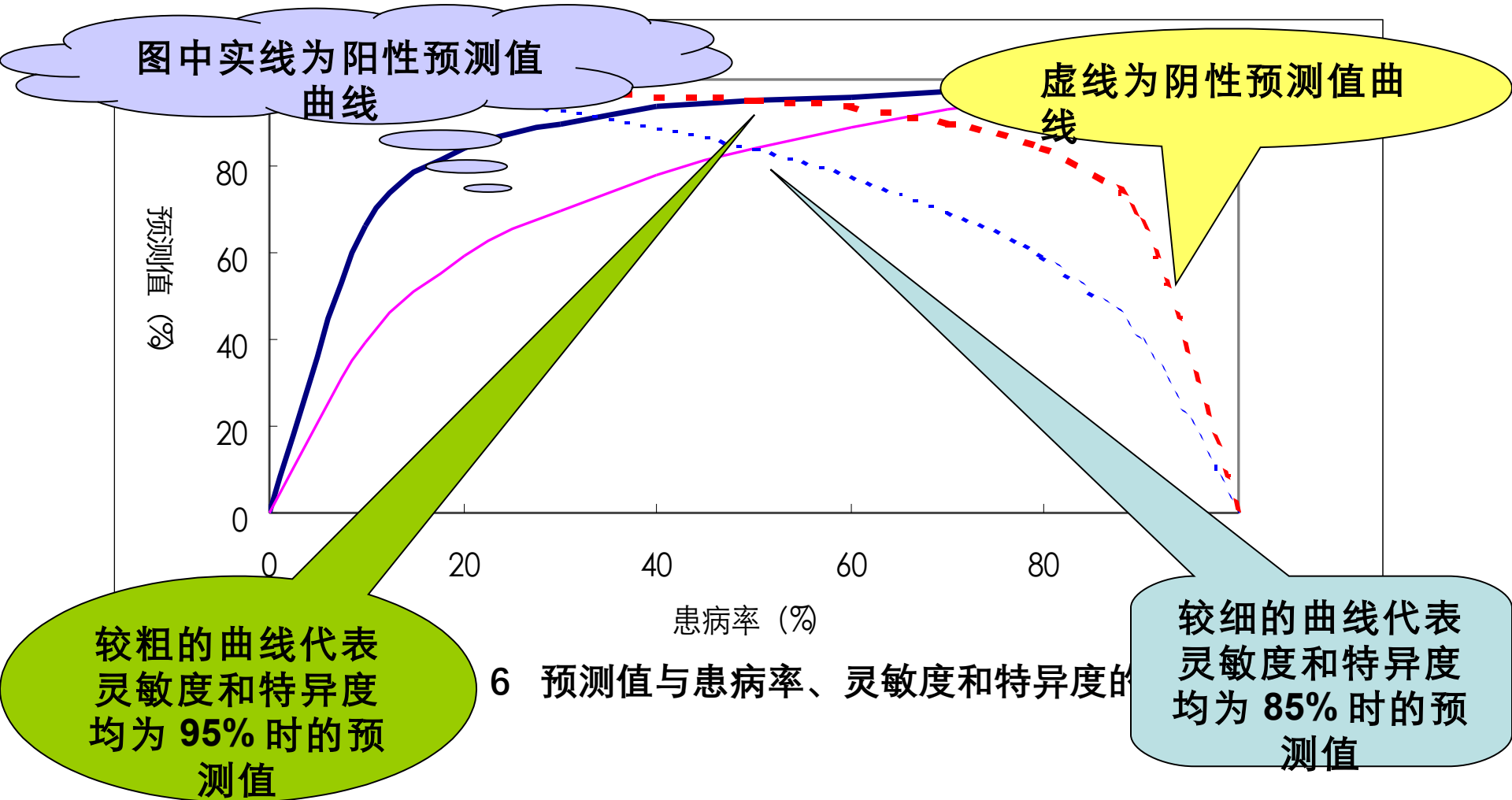
$$\text{阴性预测值} = \frac{\text{特异度} \times (1 - \text{患病率})}{\text{特异度} \times (1 - \text{患病率}) + (1 - \text{灵敏度}) \times \text{患病率}}$$

第二节 筛检试验的评价

表 7 - 2 不同患病率、灵敏度与特异度的情况下 阳性预测
值与阴性预测值的变化

患病率 (%)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	筛检 结果	金标准		合计	PPV (%)	NPV (%)
				患者	非患者			
50	50	50	+	250	250	500	50	50
			-	250	250	500		
			合计	500	500	1000		
20	50	50	+	100	400	500	20	80
			-	100	400	500		
			合计	200	800	1000		
20	90	50	+	180	400	580	30	95
			-	20	400	420		
			合计	200	800	1000		
20	50	90	+	100	80	180	56	88
			-	100	720	820		
			合计	200	800	1000		

第二节 筛检试验的评价



三、筛检试验阳性结果截断值的确定

理想的筛检试验 灵敏度、特异度均应接近100%。

但在实际工作中很难达到，往往表现为灵敏度 ↑ ↓ 则特异度 ↓ ↑ 。

两者高低的转换与确定筛检试验阳性结果的截断值 (cut off point) 或临界点的选择密切相关。

第二节 筛检试验的评价

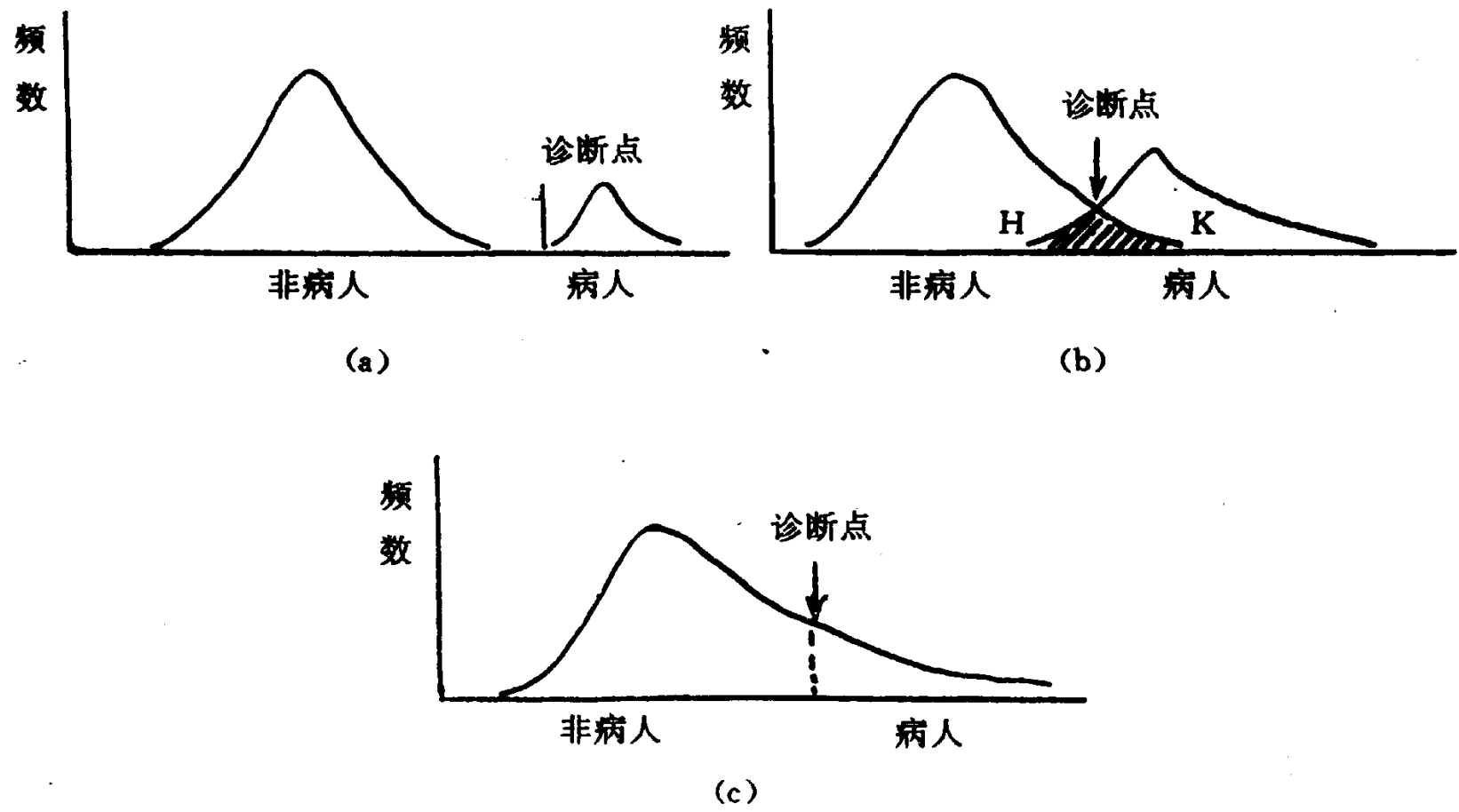


图 7 - 7 病人与非病人观测值分布类型

受试者工作特性曲线

(Receiver operator characteristic curve, ROC
)

定义

用真阳性率和假阳性率作图得出的曲线
，可反映灵敏度和特异度的关系

第二节 筛检试验的评价

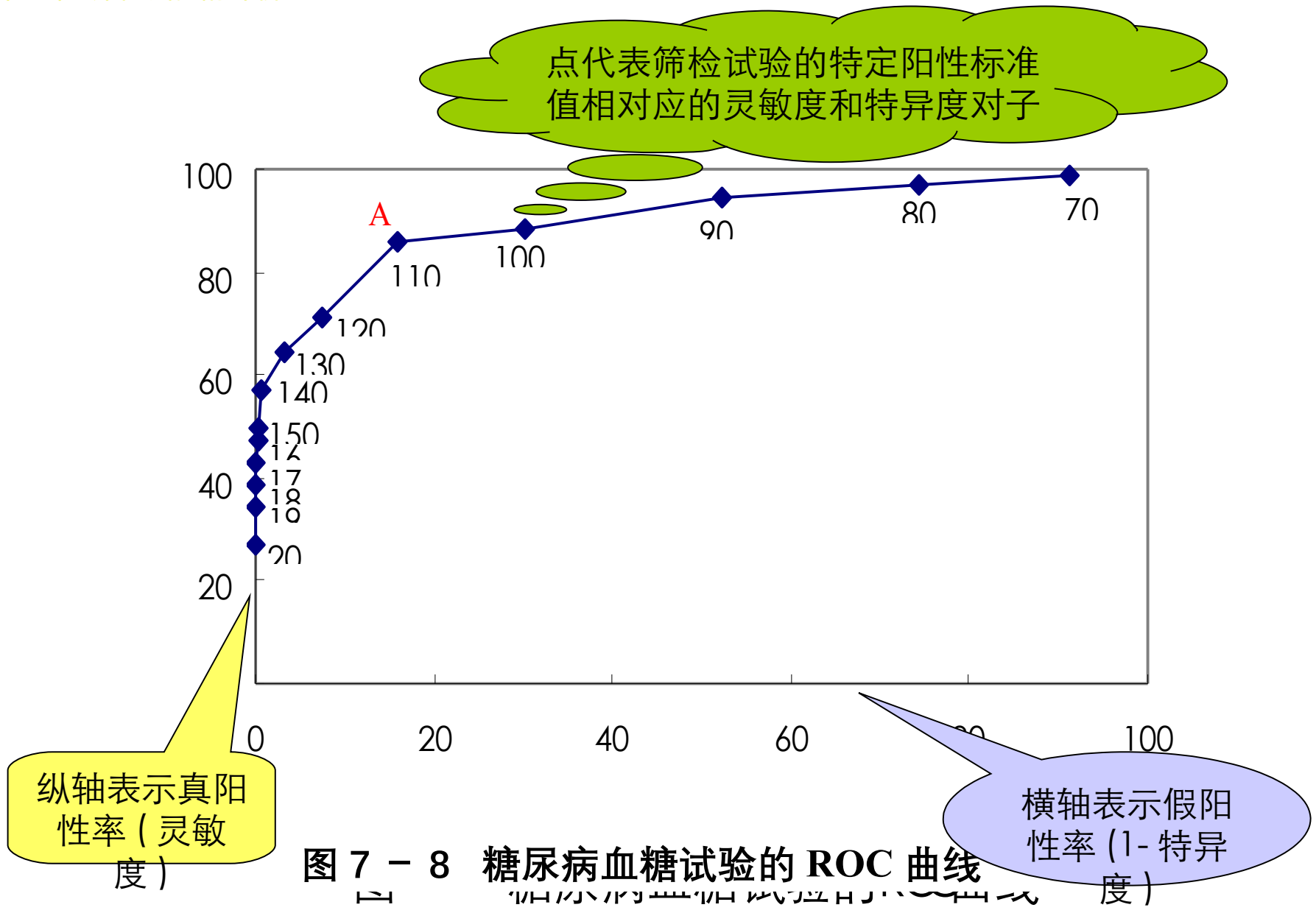


图 7 - 8 糖尿病血糖试验的 ROC 曲线

表 7 - 3 糖尿病血糖试验不同血糖水平的灵敏度和特异度分布

餐后 2 小时血糖 mg/100m	灵敏度 (%)	特异度
70	98.6	(8/8)
80	97.1	25.5
90	94.3	47.6
100	88.6	69.8
110	85.7	84.1
120	71.4	92.5
130	64.3	96.9
140	57.1	99.4
150	50.0	99.6
160	47.1	99.8
170	42.9	100.0
180	38.6	100.0
190	34.3	100.0
200	27.1	100.0

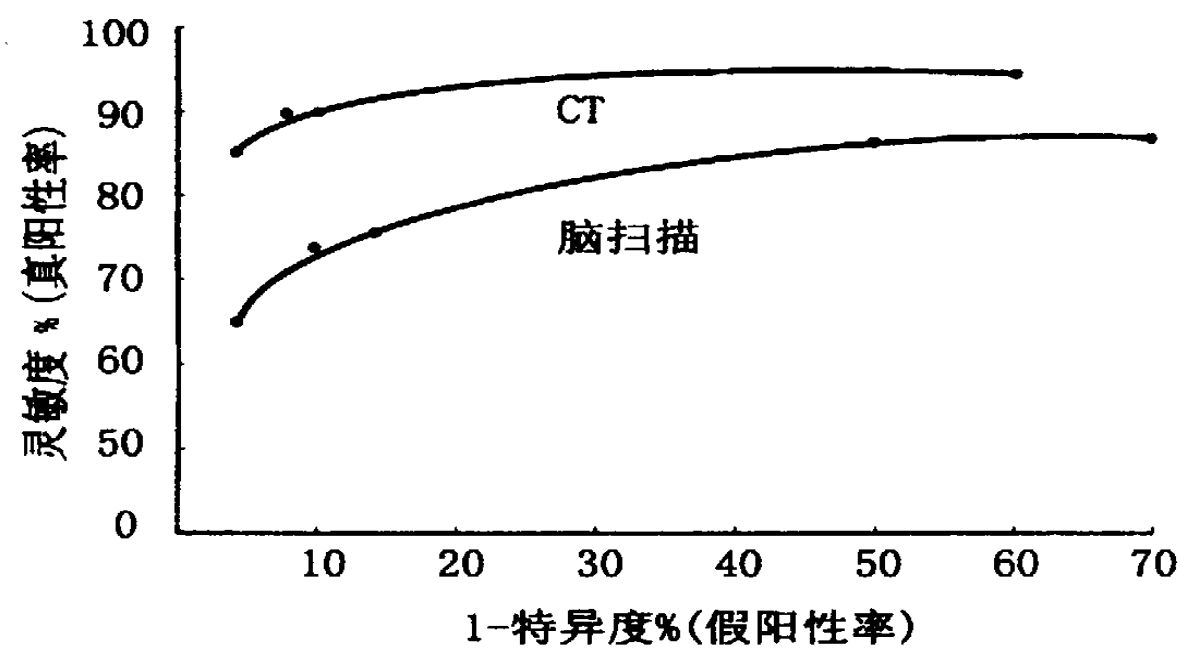


图 7 - 9 CT 和放射性核素脑扫描诊断脑瘤的 ROC 曲线

ROC 曲线也可用来比较两种和两种以上诊断试验的诊断价值，从而帮助临床医师作出最佳选择

第三节 筛检效果的评价

一、收益 (yield)

指经筛检后能使多少原来未发现的病人得到诊断和治疗。



提高筛检收益的方法

- 选择高危人群
- 选用高灵敏度的试验
- 采用联合试验

联合试验

在实施筛检时，可采用多项筛检试验检查同一受试对象，以提高筛检的灵敏度或特异度，增加筛检的收益，这种方式称为联合试验。

串联 全部筛检试验结果均为阳性者才定为阳性

可以提高特异度

并联 全部筛检试验中，任何一项筛检试验结果阳性就可定为阳性。

可以提高灵敏度

表 7 - 4 OB 和 OA 联合试验筛检大肠癌

结果

粪便隐白蛋白试验
灵敏度 = 66.67 %

并联试验
灵敏度 = 92 %
特异度 = 76.67 %

结果		结果	
OB	OA	大肠癌病人	非大肠癌病人
+	-	19	3
-	+	23	16
+	+	27	2
-	-	6	69
		75	90

粪便隐血试验 (OB)
灵敏度 = 61.33 %
特异度 = 94.44 %

串联试验
灵敏度 = 36 %
特异度 = 97.78 %

二、生物学效果评价

◆ 病死率

◆ 死亡率

◆ 生存率

三、卫生经济学效果评价

- ◆ 成本效果分析 (cost-effectiveness analysis)

指研究实施筛检计划投入的费用及其获得的生物学效果

- ◆ 成本效益分析 (cost-benefit analysis)

指研究实施筛检计划投入的费用及其获得的经济效益比较

- ◆ 成本效用分析 (cost-utility analysis)

指研究实施筛检计划投入的成本与取得的生命质量改善之间的分析评价方法

四、常见偏倚

◆ 领先时间偏倚（lead time bias）

- 领先时间（lead time）是指通过筛检试验，在慢性病自然史的早期阶段，如症状出现前，提前做出诊断，从而赢得提前治疗疾病的时间
- 领先时间偏倚是指筛检诊断时间和临床诊断时间之差被解释为因筛检而延长的生存时间

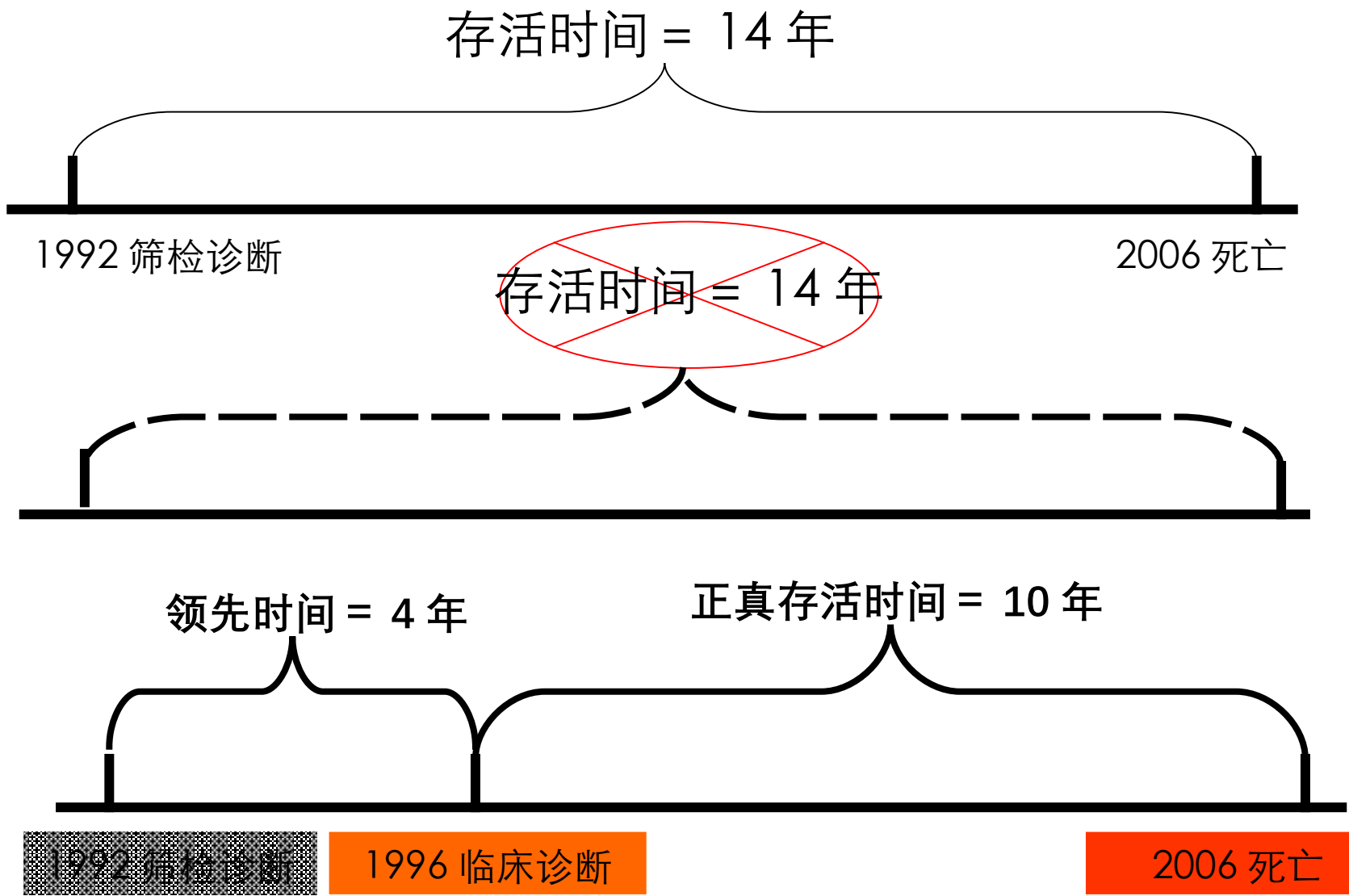


图 7-10 领先时间偏倚示意图

◆ 病程长短偏倚 (length bias)

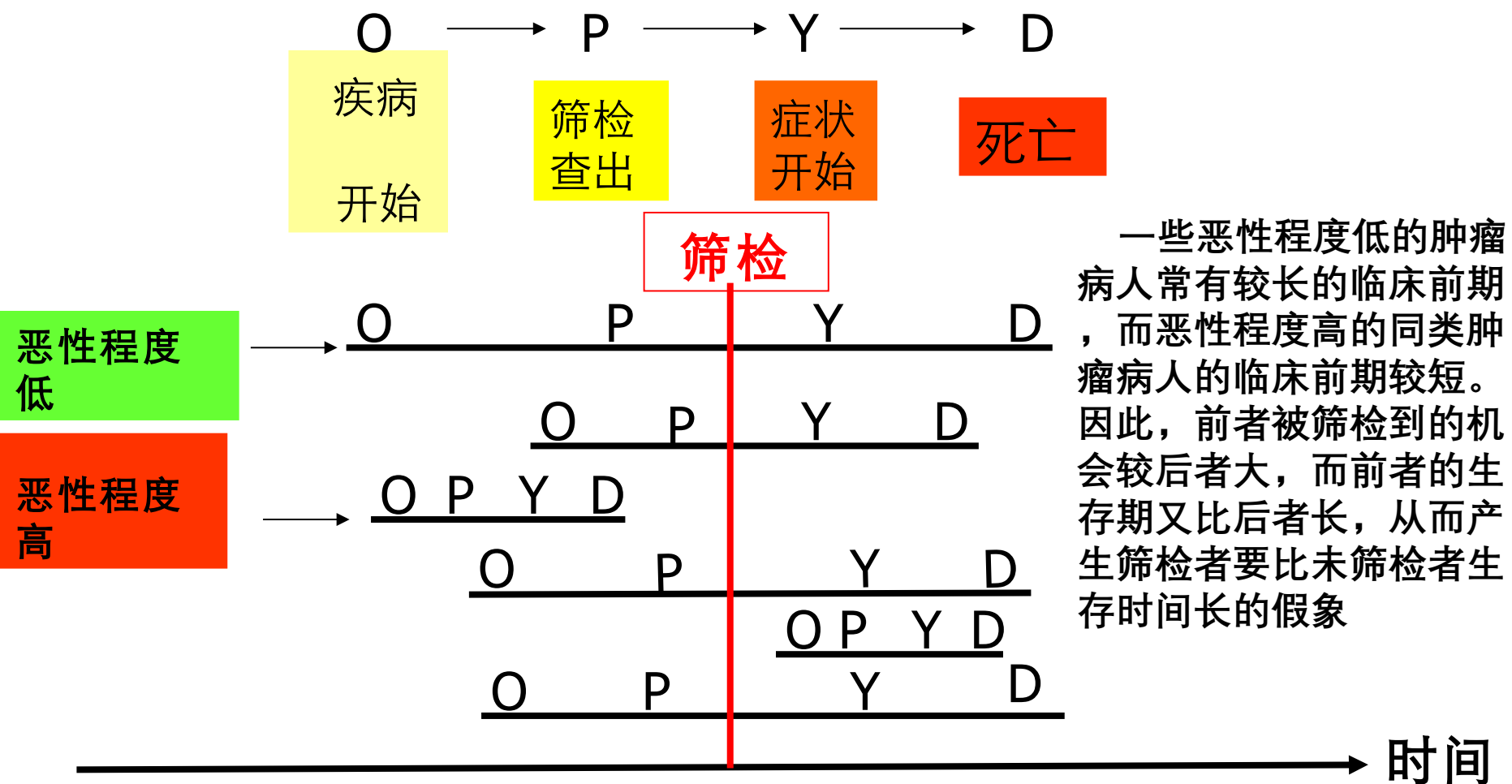


图 7-11 病程长短偏倚示意图

◆ 病人自我选择偏倚（ volunteer bias ）

筛检参加者与不参加者之间，某些特征可能存在不同，使得通过筛检发现的病例的预后较临床期确诊的病例的预后好。