

ROC 曲线在评价铅中毒指标中的应用

吕玲 林果为 徐麦玲 邹和建 王倩 戴爱娣

摘要 目的 评价几种铅中毒指标筛选不同水平职业性铅接触的准确性。方法 连续性收集 157 名铅接触工人的血标本,同时测定血铅、红细胞游离原卟啉(FEP)、锌原卟啉(ZPP)、尿铅、尿 δ -氨基酮戊酸(δ -ALA),以血铅 ≥ 40 、 $\geq 60 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的铅接触水平为金标准,用 Receiver-Operating Characteristic (ROC 受试者工作特征)曲线分析软件评价所测定指标筛选血铅 ≥ 40 、 $\geq 60 \mu\text{g}/\text{dl}$ 职业性铅接触的价值,在 ROC 曲线上制定各测定指标筛选上述 2 个铅接触水平的最佳临界点,用 EPINFOR 统计软件比较筛选血铅 ≥ 40 、 $\geq 60 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的平行试验的敏感度。结果 筛选血铅 ≥ 40 、 $\geq 60 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的铅接触水平,ROC 曲线下的面积(AUC^{ROC})最大的是 ZPP,其他依次为 FEP、尿铅、尿 δ -ALA;联合 ZPP 与 FEP 的平行试验的敏感度高于联合尿铅与尿 δ -ALA 的平行试验。结论 筛选血铅 ≥ 40 、 $\geq 60 \mu\text{g}/\text{dl}$ 水平的职业性铅接触,ZPP 的准确性最高,并且联合 ZPP 与 FEP 的平行试验的敏感度高于联合尿铅与尿 δ -ALA 的平行试验。

关键词 铅中毒指标 铅接触 ROC 曲线

Application of Receiver Operating Characteristic Curve in Assessment of Indicators for Lead Poisoning Lu Ling*, Lin Guowei, Xu Mailing, et al.* Department of Occupational Disease, Hua Shan Hospital Affiliated to Shanghai Medical University. Shanghai 200040

Abstract Objective To evaluate the accuracy of several indicators for lead poisoning in screening for occupational lead exposure to varied extent. **Methods** Blood specimens from 157 workers exposed to lead were collected and determined for levels of blood lead, free erythrocyte protoporphyrin (FEP), zinc protoporphyrin (ZPP), urine lead and δ -aminolevulinic acid (δ -ALA). Golden standards for lead exposure were defined as blood lead levels greater than 40 and 60 $\mu\text{g}/\text{dl}$, respectively. Diagnostic value for occupational exposure to lead with blood lead levels of greater than 40 and 60 $\mu\text{g}/\text{dl}$ was evaluated by a receiver operating characteristic (ROC) curve software, and optimal cut-off points for the above-mentioned indicators for screening those with blood lead levels greater than 40 and 60 $\mu\text{g}/\text{dl}$ were determined on the ROC curve. Sensitivity of biphasic screening in series with blood lead levels of greater than 40 and 60 $\mu\text{g}/\text{dl}$ was compared with EPINFOR software. **Results** For screening those with blood lead levels greater than 40 and 60 $\mu\text{g}/\text{dl}$, ZPP covered the maximal area under the ROC curve (AUC^{ROC}), and the next was FEP, urine lead, and δ -ALA. Sensitivity of screening with both ZPP and FEP in parallel was higher than that with both urine lead and δ -ALA. **Conclusion** ZPP was the most accurate indicator for screening those occupational exposed with blood lead levels greater than 40 and 60 $\mu\text{g}/\text{dl}$, and sensitivity of both ZPP with FEP was higher than that of both urine lead with δ -ALA.

Key words Indicators for lead poisoning, Exposure to lead, Receiver operating characteristic curve

国内外过去对铅中毒的实验室指标进行了许多评价工作,但大多采用的是敏感度、特异度这两个指标。当诊断试验的结果是连续性的定量数据时,敏感度、特异度只能反映某一临界点的诊断试验准确性,而诊断试验其余临界点的准确性不能反映。ROC 曲线是将诊断试验的结果划分为若干个临界点,以每个

临界点对应的敏感度为纵坐标,1-特异度为横坐标作图得出的曲线,ROC 曲线下的面积(AUC^{ROC})综合了诊断试验许多临界点的敏感度、特异度,全面反映诊断试验的准确性^[1~3]。下面以 U δ -ALA 筛选血铅 $\geq 40 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的诊断试验为例,说明 ROC 曲线的优越性。将 U δ -ALA 筛选血铅 $\geq 40 \mu\text{g}/\text{dl}$ 诊断试验的结果划分为 6 个临界点,计算每个临界点对应的敏感度和特异度,见表 1。

作者单位:200040 上海医科大学附属华山医院职业病科(吕玲、徐麦玲、邹和建),上海医科大学附属华山医院临床流行病学培

表 1 筛选血铅 $\geq 40 \mu\text{g/dl}$ U δ -ALA 取不同临界点对应的敏感度和特异度

临界点 ($\mu\text{mol/L}$)	敏感度 (%)	特异度 (%)
≥ 20	85.0	65.0
≥ 30	81.0	82.0
≥ 40	79.0	92.0
≥ 50	64.0	96.0
≥ 60	53.0	97.0
≥ 80	34.0	98.0

常规方法是评价某一临界点诊断试验的敏感度和特异度, 如 U δ -ALA $\geq 30 \mu\text{mol/L}$ 时, 其筛选血铅 $\geq 40 \mu\text{g/dl}$ 的敏感度是 82.1%, 特异度 80.9%, 而 U δ -ALA 其余临界点的准确性未能反应。ROC 曲线是以上述 6 个临界点对应的敏感度为纵坐标, 1-特异度为横坐标作图得出的曲线, 如图 1。

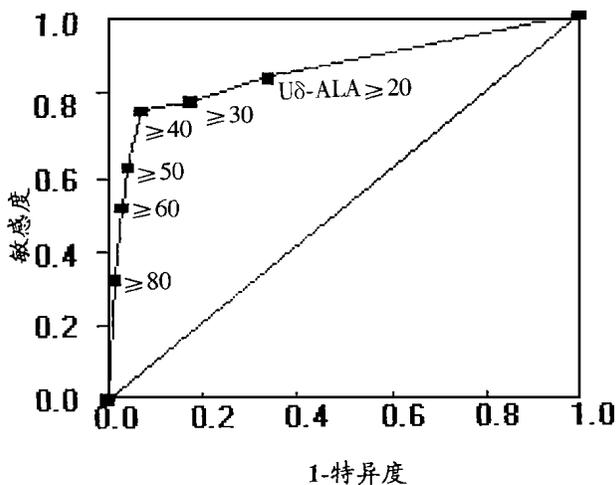


图 1 筛选血铅 $\geq 40 \mu\text{g/dl}$ U δ -ALA 的 ROC 曲线图

从图 1 可见, 与常规方法比较, ROC 曲线下的面积 (AUC^{ROC}) 综合了 ROC 曲线上许多临界点的敏感度、特异度, 所以能全面反映诊断试验的准确性。本文用 AUC^{ROC} 评价各铅中毒指标筛选不同水平职业性铅接触的准确性。

实际工作中国内大多采用几个指标的联合试验, 如联合 U δ -ALA 与尿铅的平行试验以及联合 FEP 与 ZPP 的平行试验来筛选铅中毒。平行试验是同时做几个试验, 只要有一个试验阳性即可认为有患病依据, 平行试验提高敏感度。对于平行试验的评价, 文献报道非常少。本文用 ROC 曲线分析方法对上述筛选职业性铅接触的平行试验的敏感度作了科学的评价。

1 材料和方法

1.1 研究对象

职业性铅接触工人, 近期连续接触铅超过 1 年。

1.2 检查项目及测定方法

血铅: 无焰原子吸收光谱法。尿铅: 热消化-双硫脲比色法。血铅、尿铅标样来源于上海市测试技术研究所。ZPP: 国产 ZPP 测定仪。FEP: 乙酸乙酯-乙酸萃取法; 荧光分光光度法。尿 δ -ALA: 乙酸乙酯萃取法。FEP、ZPP、尿 δ -ALA 标样来源于上海市劳动卫生职业病研究所。

1.3 资料分析

1.3.1 用 ROC 曲线分析软件 (SV0.9B) 比较各指标 ROC 曲线下的面积及 P 值 (采取单侧检验)。

1.3.2 根据文献^[4]选择各个指标筛选血铅 ≥ 40 、 $\geq 60 \mu\text{g/dl}$, ROC 曲线上的最佳临界点 (即准确性最高的这一点), 本研究人群中血铅 $\geq 40 \mu\text{g/dl}$ 的人数占总调查人数的比率是 0.4, 通过 ROC 曲线横坐标上 0.4 这点作平行于纵坐标的直线, 该直线与坐标轴 45°斜线相交点与纵坐标顶端相连, 连线与 ROC 曲线相交点就是筛选血铅 $\geq 40 \mu\text{g/dl}$ 的最佳临界点, 见图 1。本研究人群中血铅 $\geq 60 \mu\text{g/dl}$ 的人数占总调查人数的比率是 0.2, 用同样方法确定各指标筛选血铅 $\geq 60 \mu\text{g/dl}$ 的最佳临界点。

1.3.3 平行试验敏感度 (sensitivity 简称 Se) 的计算^[3]用 EPINFOR 统计软件计算并比较平行试验的敏感度。

2 结果

2.1 筛选血铅 $\geq 40 \mu\text{g/dl}$ 的铅接触, ZPP、FEP、PbU、U δ -ALA 的 AUC^{ROC} (见表 2)

从表 2 可见, ZPP 的 AUC^{ROC} 明显大于 U δ -ALA、PbU ($P < 0.05$), 与 FEP 有差别, 但差别无统计意义。说明筛选血铅 $\geq 40 \mu\text{g/dl}$ 的职业性铅接触, ZPP 的准确性显著高于 U δ -ALA、尿铅。

表 2 筛选血铅 $\geq 40 \mu\text{g/dl}$ 的职业性铅接触, FEP、ZPP、U δ -ALA 的 AUC^{ROC}

指标	AUC^{ROC}	$s_x^-(AUC^{ROC})$	$AUC^{ROC}(95\%CI)$
FEP	0.937	0.021	0.897 ~ 0.977
ZPP	0.978	0.012	0.958 ~ 0.998
U δ -ALA	0.890	0.034 *	0.820 ~ 0.960
PbU	0.845	0.042 *	0.925 ~ 0.925

*与 ZPP 比较 $P < 0.05$ 。

2.2 筛选血铅 $\geq 60 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的铅接触, ZPP、FEP、PbU、U δ ALA 的 AUC^{ROC} (见表 3)

从表 3 可见, ZPP 的 AUC^{ROC} 明显大于 U δ ALA、FEP、PbU ($P < 0.05$), 说明筛选血铅 $\geq 60 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的职业性铅接触, ZPP 的准确性较 FEP、U δ ALA、尿铅高。

表 3 筛选血铅 $\geq 60 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的职业性铅接触, 各指标的 AUC^{ROC} (95%CI)

指标	AUC ^{ROC}	$s_{\bar{x}}$ (AUC ^{ROC})	AUC ^{ROC} (95%CI)
FEP	0.906	0.029 *	0.846 ~ 0.966
ZPP	0.954	0.021	0.904 ~ 0.994
U δ ALA	0.900	0.028 *	0.850 ~ 0.950
PbU	0.750	0.056 *	0.850 ~ 0.650

* 与 ZPP 比较 $P < 0.05$ 。

2.3 各指标筛选血铅 $\geq 40 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的最佳临界点及对应的敏感度、特异度 (见表 4)

从表 4 可见, 筛选血铅 $\geq 40 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的铅接触, 尿铅的敏感度、特异度最低。

表 4 各指标筛选血铅 $\geq 40 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的最佳临界点及对应的敏感度、特异度

指标	最佳临界点	敏感度 ($s_{\bar{x}}$)	特异度 ($s_{\bar{x}}$)
ZPP	$\geq 7 \mu\text{g}/\text{gHb}$	0.85(0.02)	0.92(0.02)
U δ ALA	$\geq 30 \mu\text{mol}/\text{L}$	0.81(0.03)	0.82(0.03)
PbU	$\geq 0.05 \text{mg}/\text{L}$	0.72(0.04)	0.80(0.03)
FEP	$\geq 120 \mu\text{g}/\text{dl}$	0.81(0.03)	0.83(0.03)

2.4 筛选血铅 $\geq 40 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的铅接触, 平行试验的敏感度 (见表 5)

从表 5 可见, 筛选血铅 $\geq 40 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的铅接触, 联合 ZPP、FEP 平行试验的敏感度高于联合尿铅、尿 δ ALA 的敏感度。

表 5 筛选血铅 $\geq 40 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的铅接触, 平行试验的敏感度

平行试验	敏感度 ($s_{\bar{x}}$)
联合尿铅和尿 δ ALA	0.85(0.03)
联合 FEP 和 ZPP	0.90(0.02)

注: 与联合 ZPP 和 FEP 平行试验比较 $P > 0.05$ 。

2.5 各指标筛选血铅 $\geq 60 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的铅接触, ROC 曲线上的最佳临界点及对应的敏感度、特异度 (见表 6)

从表 6 可见, 筛选血铅 $\geq 60 \mu\text{g}/\text{dl}$, 尿铅的敏感度、特异度最低。

表 6 各指标筛选血铅 $\geq 60 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的最佳临界点及对应的敏感度、特异度

指标	最佳临界点	敏感度 ($s_{\bar{x}}$)	特异度 ($s_{\bar{x}}$)
ZPP	$\geq 9.6 \mu\text{g}/\text{gHb}$	0.78(0.03)	0.91(0.02)
U δ ALA	$\geq 70 \mu\text{mol}/\text{L}$	0.63(0.04)	0.92(0.02)
PbU	$\geq 0.08 \text{mg}/\text{L}$	0.48(0.04)	0.82(0.03)
FEP	$\geq 160 \mu\text{g}/\text{dl}$	0.68(0.04)	0.92(0.02)

2.6 筛选血铅 $\geq 60 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的铅接触, 平行试验的敏感度 (见表 7)

从表 7 可见, 筛选血铅 $\geq 60 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的铅接触, 联合 ZPP 和 FEP 平行试验的敏感度显著高于联合尿铅和尿 δ ALA 的平行试验 ($P < 0.05$)。

表 7 筛选血铅 $\geq 60 \mu\text{g}/\text{dl}$, 平行试验的敏感度

平行试验	敏感度 ($s_{\bar{x}}$)
联合尿铅和尿 δ ALA	0.68(0.04) *
联合 FEP 和 ZPP	0.82(0.03)

* 与联合 ZPP 和 FEP 平行试验比较 $P < 0.05$ 。

3 讨论

ROC 曲线的分析中, 金标准的选择是最为重要的, 金标准选择不当, 会造成结果的偏倚。文献一致认为, 血铅是反映近期铅接触的敏感指标, 并且血铅与其他指标的相关性较好, 特别是 70 年代后期由于广泛使用了灵敏可靠的无焰原子吸收光谱法, 并进行了严格质控, 使血铅测定的灵敏度、精确度趋于稳定, 国内外评价其他指标都以血铅为准, 血铅可接受上限值为 $\geq 40 \mu\text{g}/\text{dl}$, 铅中毒诊断下限值为 $\geq 60 \mu\text{g}/\text{dl}$ ^[5], 所以本研究以血铅 $\geq 40 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、 $\geq 60 \mu\text{g}/\text{dl}$ 为金标准, 评价其他铅中毒指标筛选这两个职业性铅接触水平的准确性。文献报道, 男性血铅在 $10 \sim 70 \mu\text{g}/\text{dl}$, 女性血铅在 $10 \sim 60 \mu\text{g}/\text{dl}$ 范围内 FEP、ZPP 与血铅成较好的直线相关^[5]。孙晋柏对职业性铅接触工人的研究结果表明, 诊断铅吸收 FEP 的敏感度为 15%, 而诊断铅中毒时其敏感度为 90.6%^[7]。本研究发现筛选血铅 ≥ 40 、 $\geq 60 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的职业性铅接触, ZPP 的准确性都较高; 而 FEP 筛选血铅 $\geq 60 \mu\text{g}/\text{dl}$ 职业性铅接触的准确性显著低于 ZPP ($P < 0.05$), 筛选血铅 $\geq 40 \mu\text{g}/\text{dl}$ 职业性铅接触的准确性虽低于 ZPP, 但无统计学差异 ($P > 0.05$), 这可能与样本量不够大有关。文献报道 U δ ALA 筛选低水平的职业性铅接触敏感度低^[8], 本文发现筛选血铅 ≥ 40 、 $\geq 60 \mu\text{g}/\text{dl}$ 的职业性铅接触, U δ ALA 的准确性均显著低于 ZPP ($P < 0.05$)。化学法测定空白尿铅, 由于标本收集方便, 被广泛用于铅中毒的筛选, 本

研究发现筛选血铅 ≥ 40 、 $\geq 60\mu\text{g}/\text{dl}$ 的职业性铅接触,化学法空白尿铅的准确性均显著低于ZPP($P < 0.05$),尤其是筛选血铅 $\geq 60\mu\text{g}/\text{dl}$ 的职业性铅接触,其AUC^{ROC}值只有 0.75 ± 0.10 (95%CI),说明化学法尿铅筛选不同水平职业性铅接触的价值较低。

由于同时具有很高的敏感度和特异度的筛选试验不多,因此需要采用联合试验的方法提高敏感度和特异度,从而提高筛选效率。联合试验有两种:平行试验和系列试验,平行试验提高敏感度,系列试验提高特异度³⁾。国内筛选铅中毒较多使用的是尿铅和尿 δ ALA的平行试验或FEP和ZPP的平行试验。评价上述两种平行试验的文献较少,本研究发现,筛选不同水平的职业性铅接触,平行试验的敏感度较单个指标的敏感度都有了较大提高。尤其是尿铅,筛选血铅 $\geq 40\mu\text{g}/\text{dl}$ 的职业性铅接触,敏感度只有72%,联合尿 δ ALA平行试验的敏感度提高到85%;筛选血铅 $\geq 60\mu\text{g}/\text{dl}$ 的职业性铅接触,敏感度只有48%,联合尿 δ ALA平行试验的敏感度提高到68%。筛选血铅 $\geq 40\mu\text{g}/\text{dl}$ 的铅接触水平,联合红细胞ZPP和FEP平行试验的敏感度比联合尿铅与尿 δ ALA的平行试验提高5%,其差别有一定临床价值,但无统计学意义,这与样本量不够大有关;筛选血铅 $\geq 60\mu\text{g}/\text{dl}$ 水平的铅接触,联合ZPP与

FEP平行试验的敏感度比联合尿铅与尿 δ ALA的平行试验提高14%($P < 0.05$),其差别既有统计学意义,又有临床意义。

总之,几种铅中毒指标中,ZPP筛选血铅 ≥ 40 、 $\geq 60\mu\text{g}/\text{dl}$ 职业性铅接触的准确性最高;两种常用的平行试验中,联合ZPP与FEP的平行试验的敏感度较高,ZPP和FEP的测定方法也较简单,所以本文认为用联合ZPP与FEP的平行试验筛选不同水平的职业性铅接触更科学。

4 参考文献

- 1 Mark Gregory. Receiver-Operating Characteristic(ROC) Plots: A Fundamental Evaluation Tool in Clinical Medicine. Clin Chem 1993, 39(4): 561 ~ 567
- 2 似然比和受试者工作特征曲线在评价铁参数对铁缺乏症诊断中的应用. 中华医学杂志, 1999, 79(2): 99 ~ 103
- 3 王家良, 主编. 临床流行病学(第1版). 上海科学技术出版社, 1989. 20 ~ 37
- 4 Arthur T. Evans. ROC Curves: Maximizing Accuracy. Diagnostic Tests, 1997: 49
- 5 张基美. 慢性铅中毒诊断指标与诊断标准的研究. 中国工业医学杂志, 1996, 9(5): 257 ~ 262
- 6 孙谷兰, 蒋学之. 血铅与红细胞游离原卟啉及锌卟啉的剂量效应关系. 中华预防医学杂志, 1989, 23(5): 279
- 7 Sun Jir-Bai and Wang Jir-Ping. Recommended diagnostic criteria for occupational chronic lead poisoning. Biomedical and Environmental. Sciences, 1995, 8: 318 ~ 329 (收稿: 1999-02-01 修回: 1999-04-08)

矽肺合并结核性胸膜炎 1 例报告

周梅荣 张君华 乔玉兰

肺结核是尘肺的主要合并症之一,但矽肺合并结核性胸膜炎较为少见。我院曾收治 1 例矽肺合并结核性胸膜炎的病例,报告如下。

1 病例介绍

夏某,男,62岁,接尘工人,因胸闷、咳嗽、咳痰 5 年余,加重 1 月于 1996 年 7 月 10 日入院。患者于 1953 ~ 1958 年在某热电厂当锅炉工,接触煤尘,工作环境粉尘浓度较大。1958 ~ 1980 年在某热电厂铸工班清砂,戴防护口罩。既往体健。自述从 1991 年开始感胸闷,反复咳嗽、咳痰,活动后尤甚,并逐渐加重。近 1 月来出现低热,体温在 37 ~ 38℃ 之间,咳嗽、咳痰加重。入院查体:慢性面容;口唇、指趾无发绀,一般情况尚可;右肺呼吸音低,左肺底可闻及少量细湿音;心率 80 次/分,律齐,无杂音;腹软,肝脾未触及。实验室检查:尿便常规无异常,血沉 70mm/h,痰培养未见致病菌,24 小时痰查结核菌,未检出抗酸杆菌。心电图示右束支传导阻滞。腹部 B 超示肝胆胰脾未见异常。胸部正位片见双肺纹理增多、紊乱,双肺中下野可见 I 级密集

度类圆形阴影,大小不一,右肋膈角消失,心影大致正常。经市尘肺诊断小组会诊,诊为 I 期矽肺,结核性胸膜炎。

2 治疗经过

患者在院外按肺部感染治疗 1 月余,静滴青霉素等抗炎药物,仍反复发热,体温达 39℃。患者入院后给予止咳、平喘等治疗。X 线胸片见右肺平第 9 后肋水平见一液平线,为少量积液,CT 检查排除急性病变。赴某市结核病防治院抽出胸水 50ml,诊断:结核性胸膜炎。随即给予异烟肼 0.4g 晨空腹口服,每日 1 次,连服 118 天,利福平 0.45g 晨空腹 qd × 106 天,链霉素 0.75g 肌注 qd × 95 天。经上述治疗,患者于服药后第 10 天,体温降至正常。1996 年 10 月 28 日复查血沉 21mm/h。胸部正位片示右侧胸膜炎已愈,右侧肋膈角变锐利。患者于同年 11 月 1 日痊愈出院。

3 讨论

患者对抗痨治疗反应好,病变完全吸收,症状消失。该患者为老年男性,在排除恶性病变基础上,强调早期、联合、足量、全程应用抗痨药物,同时对症治疗,取得了满意疗效。因此,对老年病人反复发热,抗感染治疗无效时,应想到结核病的可能。

作者单位: 255067 淄博市职业病医院

(收稿: 1998-04-06 修回: 1998-08-17)