

无创产前基因检测与血清学筛查对唐氏综合征检出效果及卫生经济学比较

王 格¹, 肖鸽飞^{2*}

(1. 珠海市妇幼保健院医学遗传与产前诊断科, 珠海 519001; 2. 珠海市妇幼保健院临床试验中心, 珠海 519001)

摘要: 目的 通过对珠海市孕妇唐氏筛查的实际检测结果和追踪随访的妊娠结局进行统计分析, 并进行卫生经济学评估。**方法** 回顾性分析 2018—2021 年珠海市 31967 例在同一孕期均做了血清学筛查 (serum screening, SS) 和无创产前基因检测 (noninvasive prenatal testing, NIPT) 的孕妇的有关数据, 并按 5 种不同筛查策略进行成本效益分析。**结果** 31967 例妊娠中有 38 例为唐氏儿 (其中 3 例孕妇年龄大于 35 岁), 唐氏儿发生率为 1/841。血清学筛查检出 T21 高风险 1649 例, 其中 21 例为真阳性, 阳性预测值为 1.27%, 检出率为 55.3%; NIPT 筛查出 T21 高风险 49 例, 检出 38 例唐氏儿, 阳性预测值为 77.55%, 检出率为 100%。通过计算策略四所产生的总费用最少, 约 2744 万元。**结论** NIPT 可作为初筛试验代替血清学筛查方法在产前进行唐氏筛查的出生缺陷二级防控, 具有巨大的社会效益和经济效益。

关键词: 唐氏综合征; 无创产前筛查; 血清学筛查; 卫生经济学评估

Comparison of detection efficacy and health economics between non-invasive prenatal genetic testing and serological screening for Down syndrome

WANG Ge¹, XIAO Ge-Fei^{2*}

(1. Department of Medical Genetics and Prenatal Diagnosis, Zhuhai Women and Children's Hospital, Zhuhai 519001, China;
2. Clinical Trial Center, Zhuhai Women and Children's Hospital, Zhuhai 519001, China)

ABSTRACT: Objective Through the statistical analysis of the actual detection results of Down's disease screening and the pregnancy outcome of follow-up in Zhuhai, the health economics evaluation was carried out. **Methods** The data of 31967 pregnant women who underwent serum screening (SS) and non-invasive prenatal testing (NIPT) during the same pregnancy in Zhuhai City from 2018 to 2021 were retrospectively analyzed. The cost-benefit analysis was conducted according to 5 different screening strategies. **Results** Among 31,967 pregnancies, 38 were Down syndrome babies (including 3 pregnant women aged over 35 years), with a Down syndrome incidence of 1/841. Serological screening detected 1,649 cases of high risk of T21, of which 21 were true positives, with a positive predictive value of 1.27% and a detection rate of 55.3%; NIPT screening detected 49 cases of high risk of T21, 38 cases of Down syndrome babies, with a positive predictive value of 77.55% and a detection rate of 100%. The total cost generated by calculation strategy 4 was the lowest, about 27.44 million yuan. **Conclusion** NIPT can be used as primary screening test instead of serological screening method in prenatal Down's screening for secondary prevention and control of birth defects, which has great social and economic benefits.

KEY WORDS: Down syndrome; non-invasive prenatal screening; serological screening; health economics evaluation

0 引言

Down syndrome (DS) 是由于 21 号染色体三体 (Chromosome 21 trisomy, T21) 所导致的最常见的智力障碍性残疾^[1]。DS 的全球发病率约为 1/800, 2015 年美国发生率约为 1/500^[2], 2012

年中国约为 14.7/10000^[3], 给社会和家庭带来了沉重的经济和精神负担。DS 在孕期的二级防控一直是各国各地区重点关注和亟须解决的重要公共卫生问题。目前常用的产前 DS 筛查方法主要有血清学筛查 (serum screening, SS) 和无创产前基因检测 (noninvasive prenatal testing, NIPT)。因价格相差甚远, 文献报

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金资助 (A2022466)

Fund: Medical Science and Technology Research Foundation of Guangdong Province (A2022466)

* 通信作者: 肖鸽飞, 主任技师, 主要研究方向为遗传病的产前诊断。E-mail: xgf8111_cn@hotmail.com

* Corresponding author: XIAO Ge-Fei, Chief Technician, Clinical Trial Center, Zhuhai Women and Children's Hospital, Zhuhai 519001, China. E-mail: xgf8111_cn@hotmail.com

道多以建立各种模型来评估 NIPT 分别作为一线筛查和二线筛查的成本效益分析^[4]，本研究对珠海市的 31967 例孕妇的 SS 和 NIPT 的检测结果以及追踪随访的妊娠结局进行回顾性分析，并假设按 5 种不同筛查策略从公共卫生角度分别进行卫生经济学评估，为各地选择适合本地区实际情况的筛查策略提供参考。

1 材料和方法

1.1 研究对象

纳入标准：2018—2021 年参加了珠海市出生缺陷防控公共卫生服务项目的产检孕妇，在同一孕期内均自愿做了 SS 和 NIPT 且追踪随访信息完整。SS 结果 T21 高风险和临界风险的及 NIPT 高风险者要求进行羊膜腔穿刺术做介入性产前诊断 (interventional prenatal diagnosis, IPD) 分析胎儿染色体核型。IPD 后孕妇分别于术后一周、一个月和产后一个月打电话或查询珠海市卫生健康局的妇幼保健信息系统追踪随访妊娠结局。未做 IPD 的孕妇均于预产期后一个月通过查询该信息系统或打电话追踪随访妊娠结局。排除标准：任一缺项均不纳入。所有检查均获得伦理委员会批准，并获孕妇知情同意。

1.2 NIPT

用华大智造的 BIGSEQ 500 测序仪使用高通量测序技术检测母体血浆中的游离 DNA，通过配套的 HALOS 软件分析胎儿染色体非整倍体情况。检测试剂采用华大基因有限公司生产的 NIFTY® 试剂。信息学数据分析质控符合要求，高风险的切割值 Z 为 3。

1.3 SS

检测仪器使用美国 PerkinElmer 公司的 1235 型全自动时间分辨荧光免疫分析仪，试剂使用其配套的 TRFIA 检测试剂。早孕期检测母体外周静脉血清妊娠相关血浆蛋白 A、游离绒毛膜促性腺激素 β，联合 NT 值评估风险。中孕期检测母体血清甲胎蛋白、游离绒毛膜促性腺激素 β 和游离雌三醇。风险评估采用该公司配套的 Lifecycle 4.0 软件，T21 高风险切割值为 1/270，临界风险切割值为 1/1000。

1.4 染色体核型分析

孕 16~24 周的孕妇抽取 10 mL 左右的羊水离心后去上清，取沉淀的羊水细胞加入无菌培养液中进行培养，培养基使用美国 GIBCO 细胞培养液。孕 24 周以后的孕妇抽取 0.5~1 mL 肝素抗凝脐带血，用血液淋巴细胞培养液培养。至细胞分裂中期取染色体行常规 320~400 条带 G 显带核型分析。核型图像的采集使用德国 Imager Z2 型蔡司全自动染色体核型分析仪，核型描述标准参考《人类细胞基因组学国际命名体系》(ISCN2020)^[5]。

1.5 卫生经济学评估

对所有检测和随访结果按以下五种不同筛查策略进行回顾性分析，并按珠海市的物价收费标准和 2021 年广东省的人均国内生产总值 (Real GDP per capita, 人均 GDP) 进行成本效益评估。DS 的主要经济成本包括 DS 的筛查费用、IPD 诊断费用、因 IPD 造成的医源性流产所产生的费用，以及患者家庭因疾病所产生的经济负担和对社会产生的经济负担等。中南大学的曾芳^[6]以湖南省 2010 年人均 GDP ¥23798 元为基数，评估出每例 DS 疾病经济负担的费用约为 ¥110 万元。据《中国统计年鉴——2021》^[7]广东省 2021 年的人均 GDP 为 ¥98285 元。若以此为依据，珠海每漏检 1 例 DS 所产生的经济负担费用约为 ¥435 万元。另按珠海市物价局的医疗服务项目收费：SS 费用 ¥120 元/人次，NIPT 费用 ¥855 元/人次，IPD 费用约 ¥2500 元/人次，IPD 造成的医源性流产例均费用约 ¥2000 元/人次。计算公式中 A 为筛查孕妇总数，B 为 35 岁及以上的孕妇，C 为 SS 的 T21 高风险数，D 为 SS 的 T21 临界风险数，E 为 NIPT 的 T21 高风险数，F 为漏检的 DS 胎儿数，G 为 IPD 造成的医源性流产数。其中 D 和 E 的数值会因筛查策略不同而异。本研究中所有的费用均以人民币计算。

策略一：所有的孕妇全部只做 SS，高风险者做 IPD。

费用计算公式 = A × 120 + C × 2500 + F × 4350000 + G × 2000 (元)。

策略二：所有的孕妇先进行 SS，高风险者行 IPD；对临界

风险者进一步做 NIPT，NIPT 再高风险者才行 IPD。

费用计算公式 = A × 120 + D × 855 + (C + E) × 2500 + F × 4350000 + G × 2000 (元)。

策略三：所有的孕妇先进行 SS，高风险者和临界风险者都进一步做 NIPT，NIPT 再高风险者才行 IPD。

费用计算公式 = A × 120 + (C + D) × 855 + E × 2500 + F × 4350000 + G × 2000 (元)。

策略四：所有的孕妇均只做 NIPT，T21 高风险者再行 IPD。

费用计算公式 = A × 855 + E × 2500 + F × 4350000 + G × 2000 (元)。

策略五：小于 35 岁的孕妇先做 SS，高风险者与 35 岁及以上的孕妇做 NIPT，NIPT 再高风险者行 IPD。

费用计算公式 = (A - B) × 120 + (B + C) × 855 + E × 2500 + F × 4350000 + G × 2000 (元)。

2 结果与分析

2.1 基本资料

符合条件的人组孕妇共 31967 例，孕周为 G9~G30W；平均年龄为 (28.5±3.6) 岁，其中大于 35 岁 (包含 35 岁) 的 1138 例，占 3.56%。共检出 DS 胎儿 38 例，有 3 例 DS 妊娠孕妇为大于 35 岁高龄，发病率为 1/841。所有 IPD 病例中，有 1 例于术后两周内流产。从以上数据可以看出 38 例 DS 胎儿只有 3 例是出自大于 35 岁的高龄妊娠，这是因为多数高龄孕妇放弃做 SS 和 NIPT 而直接选择了 IPD。

2.2 SS 结果

入组孕妇中参加早孕期筛查的有 19636 人，平均孕周 (12.1±0.6) 周，平均年龄 (28.6±3.4) 岁；参加中孕期筛查的有 12332 人，平均孕周 (16.4±1.3) 周，平均年龄 (28.5±3.9) 岁。高风险的孕妇中检出了 38 例 DS 真阳性病例中的 21 例，阳性检出率为 55.3% (22/44) (结果详见表 1)。早孕期筛查的阳性预测值明显高于中孕期筛查，可能与早孕期筛查中加入了超声测量指标有关。

表 1 SS 的检测结果

Table 1 The results of the SS test

(占比 %)	早期筛查人数	中期筛查人数	总筛查人数
低风险数	16951(86.33)	9271(75.18)	26222(82.03)
临界风险数	1928(9.82)	2168(17.58)	4094(12.81)
高风险数	757(3.85)	893(7.24)	1650(5.16)
阳性检出数	16(0.08)	6(0.05)	22(0.07)
漏诊数	13(0.07)	4(0.03)	17(0.05)
FPR*	3.77%	7.19%	5.09%
PPV*	2.11%	0.67%	1.33%
NPV*	99.85%	99.92%	99.88%
total	19636(100.0)	12332(100.0)	31968(100.0)

备注：* 假阳性率；False positive rate(FPR)；阳性预测值：Positive predictive value(PPV)；阴性预测值：Negative predictive value(NPV)

2.3 NIPT 结果

NIPT 筛查提示 T21 高风险有 49 例，确诊 38 例，其余 11 例为假阳性，随访结果无漏检病例反馈 (结果详见表 2)。NIPT 阳性检出率为 100%，说明了 NIPT 用于 DS 的一线筛查是可靠的。

表 2 NIPT 的检测结果

Table 2 The results of the NIPT test

	检测人数(占比 %)		小计 检测人数(占比 %)
	早孕	中晚孕	
低风险	6458(99.75)	25460(99.87)	31918(99.84)
高风险	16(0.25)	33(0.13)	49(0.16)
确诊数	13(0.20)	25(0.09)	38(0.12)
漏诊数	0(0)	0(0)	0(0)
FPR	0.04%	0.03%	0.03%
PPV	81.25%	75.76%	77.55%
NPV	100%	100%	100%
合计	6474(100.0)	25493(100.0)	31967(100.0)

2.4 DS 筛查的卫生经济学评估

回顾性假设分析发现, 策略四中为最优筛查策略, 所产生的总费用最少。而策略二和三的费用为策略四的 2 倍左右。策略一

约为策略四的 3 倍, 人均实际费用要多花 ¥1641 元。(结果详见表 3) 因此, 所有的孕妇均只做 NIPT, T21 高风险者再行 IPD 这种策略既保证了筛查的高效性又有较高的卫生经济学价值。

表 3 五种筛查策略对 DS 检出效果的成本计算表
Table 3 A cost-effectiveness table of five screening strategies for detecting DS

筛查策略	筛查孕妇总数(A)	≥35 岁孕妇数(B)	SS 高风险数(C)	SS 临界风险数(D)	NIPT 高风险数(E)	漏检 DS 数(F)	IPD 流产数(G)	所产生的总费用(¥)
策略一	31967	—	1649	—	—	17	0	81908540
策略二	31967	—	1649	4096	9*	11	1	59335120
策略三	31967	—	1649	4096	30**	11	1	56675015
策略四	31967	—	—	—	49	0	0	27454285
策略五	31967	1138	1443	—	18***	17	0	79901235

备注: * 为 D 中的 NIPT 高风险数; ** 为 C 和 D 中的 NIPT 高风险数; *** 为 B 和 C 中的 NIPT 高风险数

3 讨论与结论

众所周知, 大量的筛查数据均显示 NIPT 筛查 DS 比 SS 在 PPV、FPV、IPD 率等各方面都具有无可比拟的优势, 本实验室的检测数据中 NIPT 77.55% 的 PPV 远高于 SS 中 1.33% 的 PPV 也证实了这一点。而且 SS 只适用于孕 9 周~20⁶ 周的孕妇, 而 NIPT 在超过 21 周的大孕周也是可以检测的, 游离 DNA 直到胎儿出生 2 小时后才从母血中检测不到。但目前中国 2016 年卫生计划生育委员会发布的 NIPT 技术规范^[8] 仍然只是推荐它作为 SS 的一种补充策略, 适用于 SS 显示胎儿常见非整倍体风险值介于高风险切割值与 1/1000 之间的孕妇, 或孕 20⁶ 周以上错过 SS 最佳时间但要求评估 21 三体综合征、18 三体综合征和 13 三体综合征风险者, 以及有 IPD 禁忌证者。

作为一个公共卫生项目, 制约 NIPT 取代 SS 作为一线产前 DS 筛查策略最主要的因素就是收费价格, 各地卫生行政部门考虑得最多的也是筛查策略的投入产出比。在不同的国家背景下, 实施 NIPT 往往存在分歧。为此, 多国医疗卫生服务机构对这两种不同的筛查方法在 DS 的检出效益做了各种成本效益分析, 但几乎都是基于 SS 作为一线筛查方案、NIPT 作为补充方案, 再加上建立统计学模型计算所评估出来的。

2019 年 Wei Zhang 等人^[9] 采用微观模拟决策分析模型对加拿大的 British Columbia 的 45605 名孕妇进行抽样调查分析, 认为 NIPT 筛查虽然更有效, 但也更昂贵。如果 NIPT 价格设定在 200\$ 或更低, 其作为一线筛查策略才更具成本效益。复旦大学的 Yan Xu 等人^[10] 通过对中国上海、湖南省、浙江省、山东省四地 25 家医疗机构的医生和专家进行实地调查以及相关数据的文献检索, 使用 TreeAge 专业软件在一个 10000 孕妇的模拟队列中建立了一个决策分析模型, 从社会角度对 NIPT 进行成本效益分析。研究认为, NIPT 作为通用筛选策略是最有效的, 因为它可以检测到更多的 DS 病例, 而可选的筛查策略是最安全和最具成本效益的。该研究的成本评估不包括直接非医疗费用和非直接费用, 而实际上 DS 对社会和家庭所造成的最大的经济负担正是在这些方面。

本研究数据是基于对同一孕妇在同一孕期内均参加两种不同方法的实际检测结果以及出生后的随访结局进行的统计分析, 从而做出的卫生经济学评估。31967 例妊娠中的 38 例 DS 胎儿只有 3 例是出自 35 岁以上的高龄妊娠, 这是因为多数高龄孕妇放弃做 SS 和 NIPT 而直接选择了 IPD。经实测估算在珠海无论是将 SS 方法作为唯一筛查, 还是将其作为一线筛查、NIPT 作为补充筛查策略, 所产生的总费用均比 NIPT 作为一线筛查策略的要高得多。随着 NGS 技术的迅速发展, 测序成本的逐年下降, NIPT 的检测价格必将越来越便宜, 这一差距还将继续扩大。加上 NIPT 结果的主观干扰因素远小于 SS, 因此, 将 NIPT 作为一线检测方法代替 SS 方法在产前进行 DS 筛查的出生缺陷二级防控, 既可大大降低 IPD 率减少医源性胎儿丢失、节约紧张的医疗卫生资源, 也可极大提高 DS 的检出率, 具有巨大的社

会效益和经济效益。

参考文献

- [1] ANTONARAKIS SE, SKOTKO BG, RAFII MS, *et al.* Down syndrome [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(01):9.
- [2] BULL MJ. Down Syndrome [J]. *N Engl J Med*. 2020, 382(24): 2344-2352.
- [3] 秦怀金, 朱军. 中国出生缺陷防治报告 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [4] SHANG W, WAN Y, CHEN J, *et al.* Introducing the non-invasive prenatal testing for detection of Down syndrome in China: a cost-effectiveness analysis [J]. *BMJ Open*, 2021, 11(07): e046582.
- [5] 王昊. 《人类细胞基因组学国际命名体系 (ISCN2020)》更新内容的介绍与解读 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(12): 1165-1170.
- [6] 曾芳. 湖南省唐氏综合症产前筛查方案的卫生经济学评价 [D]. 长沙: 中南大学, 2012.
- [7] 国家统计局. 中国统计年鉴 [M]. 北京: 中国统计出版社, 2021.
- [8] 国家卫生计生委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于加强孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断监督管理的通知 [EB/OL]. [2019-11-19]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2019-11/26/content_5455826.htm [2024-09-01].
- [9] ZHANG W, MOHAMMADI T, SOU J, *et al.* Cost-effectiveness of prenatal screening and diagnostic strategies for Down syndrome: A microsimulation modeling analysis [J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0225281.
- [10] XU Y, WEI Y, MING J, *et al.* Cost-Effectiveness Analysis of Non-invasive Prenatal Testing for Down Syndrome in China [J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2019, 35(03): 237-242.

作者简介



王格, 硕士, 主管技师, 主要研究方向为单基因遗传病的筛查和诊断。



肖鹤飞, 主任技师, 主要研究方向为遗传病的产前诊断。