

NIPT 是否应作为一线产前筛查服务? 价格与价值的关系

唐新华 朱宝生*

(云南省第一人民医院、昆明理工大学附属医院 医学遗传科、云南省出生缺陷与罕见病临床医学研究中心、国家卫生健康委员会西部孕前优生重点实验室, 云南昆明 650032)

【中图分类号】 R714.55

【文献标识码】 A

唐氏综合征(Down's syndrome, DS)是第一种细胞遗传学确诊的人类染色体病,是因第21号染色体三体而导致智力障碍、发育迟缓和多发小畸形的重大出生缺陷,也称为21-三体综合征。由于在新生儿中DS的发生率相对较高、无根治方法、患儿终生严重残疾,给患儿和家庭带来巨大的精神痛苦和经济负担,因而预防DS患儿出生成为了产前筛查和诊断的重要内容。传统的染色体病防控体系主要围绕DS和开放性神经管缺陷进行,对这两种病行之有效,也具有较高的卫生经济学价值。但是,尚许多同样可导致新生儿死亡和终生严重残疾的其他有染色体病和染色体拷贝数异常是血清学筛查难以发现的。近十年来发展起来的胎儿游离DNA无创产前筛查(non-invasive prenatal test, NIPT)技术,大大改变染色体病的筛查和产前诊断体系,如何发挥新技术的优势,需要在临床实践中不断的探索。

1 血清学产前筛查技术体系与其卫生经济学价值

血清学检测联合胎儿颈项透明层(nuchal translucency, NT)测量的产前筛查技术是传统的唐氏综合征防控策略,目前该技术仍然是DS防控的主要的临床服务技术。其筛查方式有早孕筛查、中孕筛查、早中孕联合/序贯筛查等,风险计算可以通过血清学指标单独计算,也可结合胎儿NT来综

合评估,主要针对胎儿患18-三体综合征、DS和开放性神经管缺陷3种疾病。一般以假阳性率约5%的高风险值来筛查可能存在的真阳性胎儿,高风险孕妇需通过介入性手术获得胎儿细胞来完成产前诊断,最终可检出60%~95%的唐氏综合征^[1,2]。血清学筛查技术的普及,使我国唐氏综合征的筛查和诊断成为现实。受检孕妇有5%的高比例需接受后续的介入性产前诊断手术,在实际应用中导致了两个主要问题:一是孕妇出于对穿刺手术导致胎儿流产风险的担心,选择拒绝接受产前诊断,整个筛查体系容易出现“重筛查轻诊断”的现象;另一方面,高假阳性率也导致各产前诊断中心的产前诊断服务不堪重负^[3]。

血清学筛查临床价值是开创性的,国外已经有大量的研究从卫生经济学的角度证实了血清学筛查的经济社会效益。2010年^[4]在上海完成的孕中期唐氏综合征血清学筛查,利用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测孕妇血清甲胎蛋白(AFP)、绒毛膜促性腺激素(β -hCG),进行DS筛查,筛查成本为49.5万元,也证实了血清学筛查技术的卫生经济效益显著。2014年^[5]在深圳完成的对妊娠早期唐氏综合征筛查方案的功效、安全性及卫生经济学分析显示,采用①单纯检测妊娠相关血浆蛋白A(PAPP-A)+游离 β -hCG水平的血清学筛查;或者②超声筛查胎儿颈部透明层厚度(NT)筛查;或者③NT+PAPP-A+游离 β -hCG联合筛查,3种筛查方案的增量成本效果比均低于DS患儿110万元的疾病经济负

担。说明了在 NIPT 技术出现之前,血清学筛查也是效率最高的 DS 筛查技术。

尽管该血清学筛查技术体系有其自身缺点,但由于目前我国仍然是覆盖度最广的染色体病防控体系,出于医疗服务的可及性、患者的经济承担能力等方面考量,目前仍然是染色体病防控的基础服务,需要继续维持其技术质量水平。

2 NIPT 技术体系与卫生经济学价值

1997 年卢煜明教授发现母体血浆中存在胎儿游离 DNA,可用于“无创”检测胎儿性别和母亲是 RhD 阴性血型的胎儿 RhD 血型,就为 NIPT 筛查 DS 等染色体病提供了可能性^[6]。孕妇外周血血浆中的游离 DNA 片段是个混合物,主要是母体自身来源的,但也有 5%~30%来源于胎盘滋养层细胞,可以代表胎儿遗传物质的游离 DNA 片段。随着二代测序技术(next-generation sequencing, NGS)的发展成熟,通过大规模平行测序可检测出游离 DNA 的序列,然后利用生物信息分析技术确定该 DNA 片段的染色体来源,通过计算这些游离 DNA 的片段的数量改变,可在全基因组范围内筛查到游离 DNA 来源的染色体片段的拷贝数变异,这便是母血中胎儿游离 DNA 无创产前检测(NIPT)技术。

NIPT 技术是目前最敏感的筛查 21、18、13-三体综合征的方法。与传统的血清学筛查技术体系相比,NIPT 虽然不能覆盖神经管缺陷的筛查,但对染色体病的筛查质量则有较大的提升。从检出率方面,2016 年国家卫生健康委员会发布《规范有序开展孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断工作的通知》(以下简称 45 号文件)要求 21、18、13 三体综合征的检出率不得低于 95%、85%和 70%;文献报道的实际检出率则均高于 99%。大样本的研究显示,NIPT 对 21、18、13 等染色体三体的敏感度高达 99.17%、98.24%和 100%;特异度则高达 99.95%、99.95%和 99.96%^[7]。

此外,NIPT 技术还拓宽了筛查的疾病谱,除了 21、18、13 三条染色体外,还可检出性染色体和其他常染色体的非整倍体。但是 NIPT 技术对于性染色体的筛查,假阳性率比 21 和 18 号染色体的高。

而且,染色体拷贝数变异(copy number variations, CNVs)也在 NIPT 技术的检测范围之内。权威研究^[8]证实,3.5M 的读数的普通 NIPT 技术也可以检出 71.8%(56/78)的 CNVs。尽管这些检测可能存在较高的假阳性和假阴性率,但这是染色体病精准预防成为可能的开端,最终必然能够增加筛查的总体收益。而且,湖南湘雅的梁德生教授团队^[9]的最新研究显示,通过增加测序的数据量,NIPT 技术升级扩展,也被称为 NIPT-plus 技术,对于 CNVs 筛查的准确性和分辨率, $\geq 10\text{Mb}$ 和 $< 10\text{Mb}$ 的染色体微缺失微重复的阳性预测值分别可以达到 31.9%(23/72)和 18.8%(3/16),证实了 NIPT-plus 可以作为一线筛查技术以提高染色体病的检出率。

由于 NIPT 技术其技术路线和传统的血清学筛查技术完全不同,也就和传统技术形成一定的互补:对传统血清学筛查存在困难的双胎妊娠、孕妇处在感染性疾病的活动期需要低假阳性率甚至接近诊断水平的精准筛查、孕妇错过了血清学筛查的时间窗口等特殊情况下、NIPT 均显示出独特优势。

NIPT 技术在国内的应用,法律法规的条件已经逐步完备,进入快速普及阶段。2014 年,我国国家食品药品监督管理局(CFDA)批准了无创产前检测(NIPT)的高通量测序设备和试剂盒,使 NIPT 的临床应用具备了“工具合法化”的条件。但目前获批的试剂盒,目标疾病只有 21-三体综合征、18-三体综合征和 13-三体综合征。45 号文件对 NIPT 的临床应用进行规范。对开展 NIPT 的机构、人员、设备试剂、开展工作的模式等进行了规范。

3 当前社会发展阶段下 NIPT 的临床定位和应用人群

虽然比较准确、甚至接近诊断水平,NIPT 技术的明确定位仍然是“筛查技术”。自 2011 年逐渐引入到临床以来,NIPT 技术与传统的筛查诊断体系不断碰撞和融合。在临床应用的初期,主要作为血清学和胎儿超声联合筛查技术的补充来应用的,主要针对以下较高风险或对介入性产前诊断风险高度敏感的几种孕妇开展:①血清学筛查临界高风险的孕妇;②血清学筛查高风险但拒绝做介入性产前诊

断的孕妇;③处于乙型肝炎等感染性病原体活动期的孕妇。国际上各学会的指南均将 NIPT 定位于高危人群的筛查选择。2013 年美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)发表关于胎儿染色体非整倍体无创产前筛查的共识,并在 2016 年做了更新,为了强调该技术在临床上定位为筛查应用,推荐使用无创产前筛查(non-invasive prenatal screening, NIPS)统一代替了 NIPT 的名称。

受益于 NIPT 的高检出率、高阳性预测值、高敏感性、高特异度,以及扩宽了的目标疾病谱,特别是染色体微缺失微重复综合征的风险筛查能力,吸引了大量的孕妇接受该筛查技术。随着大量临床经验的积累,技术服务价格逐步降低,在局部发达地区,NIPT 的临床应用范围慢慢扩大到几乎所有孕妇,逐步取代传统方法,成为一线的筛查技术。

2016 年,美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)更新了对于 NIPS 临床应用的指南,推荐“应当告知所有孕妇,对于传统筛查技术的目标染色体非整倍体疾病(21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征),NIPS 是敏感性最高的筛查方法”,认为 NIPT 技术可以取代传统的母体血清学筛查技术。2016 年国家卫生健康委员会 45 号文件规定了 NIPT 的适用人群为:①血清学筛查显示胎儿常见染色体非整倍体风险值介于高风险切割值与 1/1000 之间的孕妇;②有介入性产前诊断禁忌证者(如先兆流产、发热、出血倾向、慢性病原体感染活动期、孕妇 Rh 阴性血型等);③孕 20 周以上,错过血清学筛查最佳时间,但要求评估 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征风险者。该文件并未干涉普通孕妇自主选择 NIPT 作为一线筛查的权利。

但是,可能是基于对传统方法覆盖度高的考量,部分学术组织的建议仍然较为保守。2015 年美国妇产科协会发表的委员会意见认为,对于普通孕妇来说一线产前筛查方法依然是传统的血清学或者血清学联合超声筛查,而非 NIPS^[10]。

从国内全局来看,传统的血清学筛查技术仍是覆盖率最大的唐氏综合征筛查网络,而且 NIPT 的服务价格在国内不同地区高低不一,如直接将 NIPT 定位为一线筛查技术可能还会遇到覆盖率低

等问题。但随着 NIPT 价格下降,技术接受度升高,就会导致覆盖度提高,卫生经济学效益也会逐步升高。在经济水平较高的地区,NIPT 的已经是事实上的一线筛查技术。国内多个团队^[11,12]在进行卫生经济学分析时,主要通过比较血清学策略与 NIPT 策略对 DS 单一疾病的检出效率,得出的 NIPT 作为传统血清学筛查技术的补充的应用模式是最具性价比的筛查策略的结论。但我们认为:因为这些研究均未能对 NIPT 在其他染色体疾病上的产出效益计入收益,会降低 NIPT 技术的评估价值。另外,这些成本效益分析均未考虑不同地区、不同人群间,DS 等患者的养育成本的差异,而这些差异无疑会改变 NIPT 技术筛查染色体病的投入产出比,在临床应用中,NIPT 技术的接受程度具有极大的人群差异性也就是明证,所以 NIPT 的应用模式选择的结论仍然有待商榷。

国家卫生局健康委员会 45 号文件并没有禁止 NIPT 作为一线筛查技术使用,而是对慎用和禁用人群做了明确界定。文件所规定的慎用人群主要是孕妇存在有下列情形的孕妇进行检测时,检测准确性有一定程度下降,检出效果尚不明确;或按有关规定应建议其进行产前诊断的情形。包括:①早、中孕期产前筛查高风险;②预产期年龄 ≥ 35 岁;③过度肥胖(体重指数 > 40);④通过体外受精-胚胎移植方式受孕;⑤有染色体异常胎儿分娩史,但除外夫妇染色体异常的情形;⑥双胞胎及多胎妊娠;⑦医师认为可能影响结果准确性的其他情形。同时文件还规定 NIPT 检测不适用的人群,主要基于有下列情形的孕妇进行检测时,可能严重影响结果准确性。包括:①孕周 < 12 周;②夫妇一方有明确染色体异常;③1年内接受过异体输血、移植手术、异体细胞治疗等;④胎儿超声检查提示有结构异常须进行产前诊断;⑤有基因遗传病家族史或提示胎儿罹患基因病高风险;⑥孕期合并恶性肿瘤;⑦医师认为有明显影响结果准确性的其他情形。除外上述不适用情形的,孕妇或其家属在充分知情同意情况下,可选择孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前检测,因为对于愿意选择 NIPT 筛查技术的孕妇,染色体病预防的效果是目前最佳的,传统的筛查体系可能存在少数染色体病

的漏检的病例,就会转为增加的医疗风险。

NIPT 是否作为一线筛查技术应用于所有的孕妇,是涉及技术本身、筛查技术的覆盖度、服务价格、孕妇接受程度等方面的综合问题。临床应用时,在知情同意的基础上,遗传咨询医师应当尊重孕妇和家属对染色体病筛查和诊断技术的选择,可以提供 NIPT 作为临床一线的筛查技术。

4 NIPT 与 NIPT⁺ 广泛应用可能给遗传咨询和产前诊断带来的新问题

NIPT 技术拓展了除唐氏综合征之外的染色体病的筛查能力,是对传统血清学筛查的革命性挑战,这也成为 NIPT 技术受到孕妇的青睐重要原因之一。但目前仍然有较多的 NIPT 检测服务单位,对于检测中除了 21、18、13 数目异常之外的额外发现,仅做口头告知、短信告知,而不直接通过纸质报告单说明,甚至导致孕妇错过产前诊断。这其实是没有执行 45 号文件的精神,文件中明确规定:“对于目标疾病以外的其他异常高风险结果,产前诊断机构应当告知孕妇本人或其家属进行进一步咨询和诊断。”

NIPS 作为筛查技术的后续配套,在推广到一线筛查后,产前诊断诊断率要提高,诊断模式也要升级,遗传咨询能力需要不断更新。

首先,NIPT 阳性的产前诊断率要保证。NIPT 是筛查技术,阳性结果必须通过产前诊断的确诊,不能根据 NIPT 的结果直接进行临床终止妊娠的操作。NIPT 阳性患者的产前诊断率很重要,所以 45 号文件要求接受 NIPT 检测后,咨询率应达到 100%,产前诊断率应达到 95% 以上。

其次,NIPT 特别是 NITP-plus 大量应用临床,后续产前诊断的技术要提高。NIPS 事实上筛查的目标疾病的范围要广泛许多,已经超过 13、18、21-三体综合征等几种疾病。传统的血清学筛查+核型分析的染色体病筛查和诊断体系,对染色体微缺失微重复综合征的产前诊断是一种“意外”发现。但是,在 NIPT 一线筛查的环境下,迫切需要产前诊断技术的升级,以克服传统的细胞遗传学技术分辨率仅为 10Mb,无法验证 NIPS 筛查出的染色体微缺失微重复的弱点。所以,临床上可以采用“核型分析+

染色体拷贝数测序(CNV-Seq)”或者“核型分析+基因芯片”的产前诊断模式完成 NIPT 结果的后续产前诊断,其中传统的染色体检测技术可以检出染色体平衡易位、倒位和大片段的染色体缺失和重复,而基因芯片或 CNV-Seq 则用于诊断微小片段的缺失和重复,同时两项技术的结果可以互相对照和验证,提高了染色体病的诊断准确性。

NIPT 的遗传咨询需要加强。在国内,由于推动该项技术临床应用的主要力量在于商业公司或者第三方检测机构,所以在前期向大众宣传该检测项目时,为了吸引更多孕妇选择 NIPT 进行筛查,强调了 NIPT 技术对 DS 筛查“99.99%”的高检出率,导致孕妇甚至部分遗传咨询医师混淆了 NIPT 技术的检出率和阳性预测值的概念。造成了部分孕妇在获得 NIPT 检出的 DS 等高风险后,错误地拒绝介入性产前诊断而直接选择终止妊娠。目前这种现象仍然广泛存在,需要不断加强培训,提高 NIPT 技术临床应用的后续咨询处置水平。

5 小结

传统的血清学产前筛查仍然是目前人群覆盖度最高的唐氏综合征防控手段,但近十年来高通量测序技术的发展促成了 NIPT 技术广泛而迅速的临床推广,为染色体病和部分微缺失微重复综合征的精准预防提供了可能,成为医学遗传学最重要的临床应用技术之一。随着技术升级和价格下降,NIPT 作为一线产前筛查服务应当会逐渐成为大众自主选择的服务。

参 考 文 献

- [1] Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome [J]. N Engl J Med, 2005, 353: 2001-2011.
- [2] Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks [J]. Prenat Diagn, 2011, 31: 7-15.
- [3] 边旭明, 蒋宇林, 戚庆炜. 产前诊断, 走中国自己的道路 [J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(11): 801-803.
- [4] 严晓玲, 段涛, 王天飞. 孕中期唐氏综合征血清学筛查的经济效益评价 [J]. 上海医学, 2010, 3: 254-256.
- [5] 林胜谋, 陈敏, 王晨虹, 等. 妊娠早期唐氏综合征筛查方案的

- 功效、安全性及卫生经济学分析[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 5:325-330.
- [6] Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum[J]. Lancet, 1997, 350(9076): 485-487.
- [7] Zhang H, Gao Y, Jiang F, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146? 958 pregnancies[J]. Ultrasound ObstetGynecol, 2015, 45(5):530-538.
- [8] Ai-hua Yin, Chun-fang Peng, Xin Zhao, et al. Noninvasive detection of fetal subchromosomal abnormalities by semiconductor sequencing of maternal plasma DNA [J]. PNAS, 2015, 112(47):14670-14675.
- [9] Liang D, Cram DS, Tan H, et al. Clinical utility of noninvasive prenatal screening for expanded chromosome disease syndromes[J]. Genetics in Medicine, 2019, 4: 1-9.
- [10] Committee Opinion Summary No. 640: Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy[J]. Obstet Gynecol, 2015, 126(3): 691-692.
- [11] 朱瑞芳, 李洁, 段红蕾, 等. 五种产前筛查策略对唐氏综合征检出的卫生经济学评价[J]. 中华围产医学杂志. 2018, 21(9): 632-638.
- [12] 许艳, 明坚, 李娜, 等. 无创性产前基因检测技术筛查策略的卫生经济学分析[J]. 中华妇产科杂志, 2017. 52(1):53-56.

(收稿日期:2019-05-22)

编辑:宋文颖

· 视频导读 ·

从地贫筛查到扩展性携带者筛查

朱宝生

(云南省第一人民医院 医学遗传科)

从地贫筛查到扩展性携带者筛查

朱宝生

云南省第一人民医院医学遗传科
 云南省出生缺陷与罕见病临床医学研究中心
 国家卫生健康委西部孕前优生重点实验室

第九届“中国胎儿医学大会”已于2019年5月6日落下帷幕,本刊也将陆续推出系列大会课程。

本期推出的是由来自云南省第一人民医院医学遗传科的朱宝生教授主讲的“从地贫筛查到扩展性携带者筛查”,他也是本期杂志的执行主编。

在中国,云南省为地贫多发地区,在这个视频中,朱宝生教授就以云南省为例,从“地中海贫血的防治研究历史”,讲到“中

国地贫防控进展”,再到“地贫基因检测技术发展”,介绍了“中国多中心孕期人群常见单基因病携带者筛查项目”,并结合国际上已颁布的多部有关地贫筛查的临床指南,为我国的地贫筛查工作提供的参考,也为那些地贫患者带来了希望。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2019.02.017