

基因检测技术在唐氏产前筛查/诊断中应用的伦理问题与政策建议



卫生部卫生技术评估重点实验室（复旦大学）
复旦大学公共卫生学院医院管理学教研室
周 萍
zhouping@fudan.edu.cn

报告大纲



- 1 概述
- 2 主要的伦理问题
- 3 国际上的推荐做法
- 4 政策建议

唐氏综合征



- 唐氏综合征（Down syndrome, DS）（简称唐氏），又名21-三体综合征或先天愚型，是最常见的染色体疾病。
 - WHO检测数据显示，2006年新生儿唐氏综合征发生率中位数为17/万人
 - 2012年我国人群调查显示，唐氏综合征在新生儿中的发生率约为14.7万人
 - 有研究显示，目前我国大约有60万以上唐氏患者。

唐氏的临床**高发病率**和分娩后巨大的**心理经济负担**

唐氏产前检测成为各国**预防出生缺陷策略**的主要组成部分

唐氏产前检测的方法（传统）



1. 产前筛查

- 常用方法：联合孕妇年龄、孕母外周血清学标记物和超声检查，对胎儿患病作风险评估

2. 对于高危孕妇，建议实施产前诊断

- 常用方法：绒毛穿刺、羊膜腔穿刺、脐静脉穿刺等
- 优点：检测精度高（产前诊断“金标准”）
- 缺点：创伤性、检测费用高，有感染、出血甚至流产、死胎的可能，且检测耗时长，培养过程中易因污染或操作技能等原因导致失败。

基因检测在唐氏产前检测中应用



- 随着基因检测技术的迅猛发展，利用孕妇外周血中游离胎儿DNA、RNA分析的非侵入性产前筛查技术（non-invasive prenatal testing, NIPT）成为一种极具临床应用前景的新兴技术。（De Jong A.,2011）
 - 高灵敏度（98.6%-100% for DS）
 - 低假阳性率（<1%）
 - 有效避免传统侵入性诊断造成的流产
 - 且可在孕早期实施
- 目前，美国、澳大利亚、欧洲等国将该技术应用在唐氏产前筛查，也有研究者认为其可应用于产前诊断。

- 2014/2 国家FDA发布《关于加强临床使用基因测序相关产品和技术管理的通知》
 - 对包括产前基因检测在内的基因测序产品和技术，加大了市场准入与监管力度。
- 引发了对基因测序的产前检测应用更深入的思考
 - 基因检测技术可应用产前筛查 or 产前诊断？
 - 是否可取代传统技术？
 - 是否可扩展到更广泛的基因异常检测？
 - 该如何规制该技术在产前检测的应用？

唐氏产前筛查/诊断应遵循的伦理原则



- 唐氏产前筛查/诊断同样是在国际公认的伦理原则框架下执行

— 尊重

- 在产前筛查/诊断中，具体表现为：知情同意与隐私保密

— 有利/不伤害

- 在唐氏产前筛查/诊断中，确即保参与者所获得的受益/伤害（风险）均衡或优
- 体现在如假阳性、假阴性的控制、侵入性取样可能造成的流产、信息过度带来的心理上的负担、信息泄露可能造成的社会歧视等

唐氏产前筛查/诊断应遵循的伦理原则



— 公正原则（分配/回报/程序 公正）

- 唐氏产前筛查/诊断中，体现在确保筛查项目的公平可及，且提供的筛查、诊断项目须在福利、负担与财政资源的分布上公平。
- **影响因素**包括：
 - 是否存在符合资质要求的医务人员、实验室？
 - 当地是否允许提供相应的产前筛查/诊断项目？
 - 相应的产前筛查/诊断项目在当地是否能享受医疗保险报销，报销比例高低等。

特殊性

- 与其他面向人群的筛查项目相比，产前筛查/诊断有其特殊性。
 - 它的**目的**是为孕妇夫妇的生殖选择（是否继续妊娠）提供有意义的决策依据。
 - 产前筛查/诊断技术的**临床效用**（clinical utility）在一定程度上取决于它能为检测者自主生殖选择提供多大程度的有效决策支持。
 - 此外，不仅仅只考虑参与者个体的受益/风险均衡，还应考虑可能的结果**对其他个体、群体，社会的（潜在）**影响（包括成本）

NIPT应用中须关注的主要伦理问题

- 一．信息过度（information overload）与敏感信息
- 二．选择性流产与未来儿童的权益
- 三．警惕知情同意的偏失
- 四．B2C模式的隐忧

一、信息过度与敏感信息



- 传统、经典观点，“知情同意”的实施——充分完整的信息告知
 - 基因检测可能发现的任何一种基因异常机器可能显现的一切临床病征、疾病负担、是否有治疗方法/预后等
 - 临床上至今尚不明确的信息？
- 信息过度→病人的决策迷失于混乱
- 敏感信息
 - 如：父系信息的暴露
 - 现有家庭的维护和对母亲与孩子的保护（不伤害原则）、母亲隐私权的维护（尊重原则），vs父亲的知情权、自主权的尊重

二、选择性流产与未来儿童的权益



- 反对产前筛查/诊断的最主要理由
 - 选择性流产的增加
 - NIPT的应用→可能会使终止妊娠的概率提高
- 这种流产本身受到的伦理质疑
 - 基因表型的歧视
 - 基因检测扩展化，很可能造成轻微病征胎儿的流产或性别淘汰
 - 胎儿角度：剥夺未来儿童的自主权（伤害，不公正）
- 支持者认为：孕妇夫妇不希望拥有一个患有严重残疾或疾病的孩子，流产就被认为是公正。
 - 应将知情决策作为项目成功的检测指标，而非流产率

三、警惕知情同意的偏失



- 产前筛查前的知情同意实际执行不理想
 - 很多孕妇分不清楚产前筛查与诊断的区别
 - 不清楚可供选择的产前筛查项目的种类与数量
 - 以为产前筛查是常规性（必做）项目
 - 对筛查结果的含义不完全理解
 - 甚至有孕妇根本没有意识到正在接受产前筛查检测
- 若NIPT应用于产前筛查，由于操作简便，若日后被医保覆盖或价格下调
 - 想当然认为，该检测没有任何“副作用”
 - 低估其对孕妇可能造成的潜在心理伤害
 - 给孕妇讯号：该检测是“不该避免”或“所期望”的检测

四、B2C模式的隐忧



- B2C：商业机构直接对顾客提供基因检测的产前筛查服务。
- NIPT受地域限制较小，使得B2C模式成功可能
 - 在相关规范制度尚不健全，
 - 质量管控缺位，
 - 人们对检测结果存在理解偏误，
 - 专业规范化的遗传咨询服务与咨询流程缺乏的情况下

• B2C模式很可能会产生伦理与社会问题
• 对技术本身来说，也很可能带来公信力危机

国际上对NIPT产前检测应用的推荐意见



- 一．目前在产前检测中的临床定位
- 二．新技术与传统技术的临床路径整合
- 三．产前筛查知情同意的注意点
- 四．对商业机构、实验室的规制

一、目前在产前检测中的临床定位



- 产前诊断国际协会（ISPD）、美国国家遗传专家协会（NSGC）、美国妇产科医师协会（ACOG）、美国医学遗传学与基因组学学会（ACMG）、加拿大妇产科医师协会（SOGC）、英国皇家妇产科医师学会（RCOG）、日本妇产科医师协会（JSOG）等
 - 可应用于13、18、21-三体综合征（非整倍体染色体异常）**高危孕妇**的一种产前筛查技术，**不能替代侵入性**程序作为产前诊断的方法
 - 能否作为临床医学合理性的检测方案应用于**全孕妇**，尚未得到完全认可
 - 有报道显示，该技术在低危孕妇中作非整倍体染色体异常筛查的临床研究（Nicolaidis, etc, 2012）

二、新技术与传统技术的临床路径整合



- 美国国家遗传专家协会（NSGC）2013年版的产前筛查/诊断指南推荐：
 - 须向每一位孕妇提供母体血清筛查（MSS）与产前诊断的项目选择
 - 无论孕妇是否做过产前筛查或诊断，都推荐其在18周-20周内做超声胎儿解剖学检查
 - **对高危孕妇**，想做产前筛查者，可提供NIPT，但必须由符合相关资质的医务人员实施规范性的知情同意与遗传咨询工作后，方能提供。若检测阳性，则后续应通过产前诊断方能确定。
 - **高危孕妇**若拒绝做NIPT，但仍然对筛查感兴趣者，应根据孕期与技术可得性向病人推荐其他备选的筛查策略。

三、产前筛查知情同意的注意点



- 由符合资质的医务人员于产前筛查前进行
- 用非指示性的咨询，互动的讨论模式
- 告知内容：
 - 产前筛查的性质、目的、意义
 - 可选的所有产前筛查策略的优势、限制
 - 明确高危或阳性结果的后续诊断流程
 - 告知养育唐氏患儿的医学与社会学含义
- 知情同意书应有标准化的格式，有相应声明：接受或拒绝检测，需由孕妇确认并签名
- 若有必要，医务人员应将孕妇转介给专门的遗传咨询人员处，提供更专业化的遗传咨询服务。

三、产前筛查知情同意的注意点



- NIPT的知情内容，仅允许对目标疾病做检测，或仅覆盖非整倍性染色体异常的检测，则知情内容应包括：
 - 该检测能检出的目标疾病种类；
 - 检测准确性与局限性；
 - 出现高危结果，须后续经侵入性产前诊断确诊；
 - 其他备选的筛查方法（优点、局限、风险等）等。
- 有学者认为，临床实践中，若没有足够时间做知情同意或咨询，可考虑其他途径来实现大规模人群的有效知情，如转介到专业的遗传咨询机构、举办讲习班、发放宣教资料等。

四、对商业机构、实验室的规制



- 关于商业机构或实验室是否可以直接面向孕妇提供NIPT服务是争论的焦点。
 - Allyse等持反对意见，认为NIPT必须要由符合资质要求的临床医务人员提供。
 - 商业实验室应经过严格认证，务必精益求精操作以保证分析的效度，并对数据解释等制定标准。
 - 商业实验室有义务向临床医务人员与公众提供客观、科学的宣教、培训与咨询解释等相关资料。
 - 相关商业机构与实验室应研究制定出清晰、准确的知情同意表供临床医务人员使用。
 - 关于是否可将样本应用于科学研究，应单独做知情同意，若孕妇拒绝，相关样本与资料数据就要在临床检测后立刻销毁。
 - 应用客户样本或信息的任何相关研究，都须经过伦理委员会审核通过。

政策建议



- 一. NIPT应用早期，应审慎确定其临床定位与适用范围
- 二. 融合NIPT与传统技术，充分发挥产前筛查效能
- 三. 进一步完善NIPT产前筛查知情同意与遗传咨询的
实施规范
- 四. 理性规范NIPT商业发展，强化卫生计生部门的临床
监管

一、NIPT应用早期，应审慎确定其临床定位与适用范围



- 2012年我国产前分子诊断新技术专家座谈会的观点：
 - NIPT技术是现行产前筛查和诊断体系的有效补充；
 - 目前宜定位于21、18、13-三体综合症的产前筛查领域。
- 目前我国，NIPT应用于唐氏等产前检查尚没有权威明确的临床定位与适用范围
- 研究建议：
 - 将NIPT技术明确定位为一种21、18、13-三体综合症产前筛查技术，作为现行产前检查体系的补充
 - 借鉴国际经验，先将NIPT限于产前筛查高危孕妇，以及对于侵入性产前诊断有禁忌或极度焦虑的孕妇等。
 - 呼吁国内大范围多中心临床研究，进一步充实证据，确定NIPT适用范围的基础上，加快相关行政审批许可的完善

二、融合NIPT与传统技术，充分发挥产前筛查效能



• 研究建议：

- 可向每位孕妇提供母体血清学筛查与产前诊断项目的选择，且无论孕妇是否做过产前筛查或诊断，都应当推荐其在适宜孕周内做超声胎儿解剖学检查。
- 对高危孕妇，想做产前筛查者，可提供NIPT，但须由符合相关资质要求的医务人员实施规范性的知情同意与遗传咨询工作后，方能提供。
- 若检测阳性，则应当推荐通过绒毛膜绒毛取样或羊膜腔穿刺术进行诊断。
- NIPT的实际操作，应设立严格的准入标准和实施流程，要求由具备相应资质专业人员和专业设备的专业机构来实施，执行团队应当是依托多学科，由受过专业培训的医务人员、实验室技术人员、遗传咨询人员等组成

三、进一步完善NIPT产前筛查知情同意与遗传咨询的实施规范



1. 加强咨询师与医生培训，保质保量提供遗传咨询服务
2. 明确知情同意告知信息种类，合理规范敏感信息告知方式
3. 结合我国医疗背景，规范知情同意实施流程

四、理性规范NIPT商业发展， 强化卫生部门临床监管

- 建立健全事前-事中-事后多方位的监管格局
 - 建议制定医学新技术临床研究规范管理办法、医学新技术临床应用准入规范管理办法等，以利于包括NIPT在内的新技术的临床应用规范与临床监管
 - 加强医疗机构临床应用能力的审核与监管，严格开展NIPT临床应用能力、制度建立、知情同意与遗传咨询实施资质与条件等的审核
 - 对NIPT临床应用实施跟踪监管，加强相关技术实施情况的上报，定期评估上报技术的安全性/有效性与不良事件，定期或不定期地对医疗机构实施NIPT知情同意、遗传咨询进行案例资料的质量抽查等

• 课题组有3篇论文将发表于 《中国卫生资源》2015年11月 第18卷第6期上

- 《非侵入性产前检测技术在产前唐氏检测中的伦理思辨》
- 《非侵入性产前检测技术临床应用规范的国际经验与政策建议》
- 《非侵入性产前检测技术知情同意与遗传咨询的国际经验与启示》



Thank You !



请大家批评指正!