

# 出生缺陷预防控制应采取低成本策略

郑晓珉

出生缺陷已成为我国一个重要的人口健康问题。根据国际出生缺陷预防权威机构估计,我国每年诞生的严重出生缺陷患儿约占出生总人口的 51.2%,这还不包括由于妊娠后各种环境致畸物,如致畸药物、碘缺乏、风疹病毒等导致的出生缺陷<sup>[1]</sup>。在这些严重的出生缺陷患儿中,约 40% 死于 5 岁之前,40% 左右将发展成为残疾<sup>[1]</sup>。不仅如此,我国边远贫困地区出生缺陷问题异常突出,一些出生缺陷在局部地区高发。通过国家“973”项目“中国人口出生缺陷遗传和环境可控性研究”在山西省吕梁地区的调查,发现出生缺陷发生率竟高达 84.6%,神经管畸形、先天性心脏畸形、智力低下比重相当高<sup>[2]</sup>。在吕梁地区,神经管畸形的发生率为 19.9%,大约是目前全球平均水平的 20 倍。地中海贫血是我国南方和西南省份的一个严重公共卫生问题,该“973”项目在广东省开展的流行病学调查结果显示, $\alpha$  和  $\beta$  地中海贫血的人群携带率分别为 8.53% 和 2.54%<sup>[3]</sup>。尽管早在五六十年前一些发达国家就开始开展出生缺陷预防控制工作,但只是到最近人们才逐步认识到出生缺陷及其相关残疾所带来的巨大经济负担和代价。

我国出生缺陷预防控制工作起步于 20 世纪 80 年代初期,相对于发达国家起步较晚,但在发展中国家又处于相对领先的地位。从 1981 年开始,上海、北京市开展了苯丙酮尿症和甲状腺功能减低症的筛查,到目前新生儿疾病筛查已覆盖全国各地。随着出生缺陷产前筛查诊断技术的发展和 B 超的广泛使用,出生缺陷产前筛查和诊断及遗传咨询工作逐步开展起来。90 年代开始,在以往工作的基础上我国实施全民使用合格碘盐和为特需人群补碘等措施,并在全国范围内开展了补充叶酸或补充含有叶酸的多种维生素预防神经管畸形的社区干预工作。进入新世纪,我国政府提出提高出生人口素质是今

后人口和计划生育工作的重点任务之一,人口和计划生育、卫生、残疾人联合会等部门已制定和实施了出生缺陷预防规划,全面实施出生缺陷综合预防策略,标志着我国出生缺陷预防进入了一个新的阶段。

与其他疾病预防相同,出生缺陷预防同样应采取三级预防策略。出生缺陷一级预防的含义与其他疾病一级预防的含义相同,即预防出生缺陷的发生,但出生缺陷二、三级预防的含义与其他疾病略有不同。出生缺陷二级预防是指在妊娠期以产前诊断和选择性终止妊娠为主要手段,以预防出生缺陷儿的出生。三级预防是在出生后通过新生儿筛查和诊断,并为出生缺陷儿提供临床治疗和康复服务,以预防残疾和改善出生缺陷儿的生活质量。尽管出生缺陷预防应采取“三级预防”的综合策略,但不同预防措施所需的投入、技术要求和条件差别很大,投入产出也存在显著的差异。由于大多数出生缺陷的发生率较低,且病因复杂不明,而我国又是一个发展中国家,在制定出生缺陷预防规划时应特别注意选择成本效益较好的预防措施。2003 年,美国科学院医学研究所改善出生结局委员会(Committee on Improving Birth Outcome)出版了一份题为“减少出生缺陷:应对发展中国家的挑战”的报告<sup>[4]</sup>。该报告根据成本效果的高低,将降低出生缺陷危害的干预措施分成三类。第一类措施为低成本高效率的措施,这类措施主要是一级预防措施;第二类是被证明有成本效果的干预措施,包括一些出生缺陷的临床治疗和康复措施;第三类措施为遗传学筛查,成本相对比较昂贵,如出生缺陷的产前检查和新生儿筛查。

20 世纪 60 年代以来在一些发达国家逐步形成的出生缺陷预防控制模式对全球各国出生缺陷预防控制工作具有深刻的影响。1959 年世界卫生组织(WHO)开展了有史以来第一次出生缺陷流行病学调查,而恰恰在这一时期发达国家的疾病模式发生了显著变化,疾病模式从以传染病为主转向以慢性非传染性疾病为主。在这些背景下,一些发达国家开始了医学遗传学技术服务。一开始,这些国家的

医学遗传学技术服务主要是在拥有儿科、产科、神经科等临床专科的教学医院进行,重点是出生缺陷诊断和遗传学咨询。为提高出生缺陷临床和实验室诊断的准确性,使得医学遗传学技术服务逐步发展成为一项专业性非常强的临床医学服务,并与公共卫生和社区保健服务相分离。随着医学遗传学技术服务的开展,人们逐步形成了一种误解,普遍认为出生缺陷预防需要昂贵的高新技术支持,甚至将出生缺陷预防等同于产前诊断和选择性终止妊娠<sup>[5]</sup>。

我国出生缺陷预防存在同样倾向,侧重于以产前诊断和选择性终止妊娠为主要手段的二级预防,使得一些本可以预防的出生缺陷发生风险未得到显著下降。例如,大量国内外研究结果显示围孕期增补叶酸等多种维生素可以显著降低神经管畸形的发生,但一项在我国神经管畸形高发地区山西省的研究结果却表明,2003 年山西省 4 个县神经管畸形的发生水平与既往监测资料相比未见明显下降趋势,这 4 个县神经管畸形的出生现患率依然高达 13.9%<sup>[6]</sup>。既往出生缺陷预防存在诸多方面的局限性,诸如侧重于遗传因素,忽视了社会、环境和行为因素;侧重于孕后保健,忽视了孕前保健;侧重于女性因素,忽视了男性因素;侧重于以医院为基础的预防策略,忽视了以人群为基础的预防策略等<sup>[7]</sup>。针对长期形成的这种昂贵的出生缺陷预防模式,WHO 等权威机构均强调加强一级预防和开展以社区为基础群体预防的重要性,认为绝大多数的出生缺陷防治工作可以由初级保健和二级保健机构完成<sup>[1,4]</sup>。大多数出生缺陷发生在胚胎发育的第 3~8 周,降低出生缺陷发生风险的关键时机在孕前和围孕期。因此,根据我国国情,借鉴国外出生缺陷预防的最新研究成果,我们认为要经济有效地降低出生缺陷发生风险,需要将出生缺陷防治的重心迁移,加强孕前-围孕期保健服务<sup>[7]</sup>。

加强孕前和围孕期保健为重点的出生缺陷一级预防可有效降低出生缺陷发生风险。过去几十年国内外的研究和实践已经形成了一些有效且成本较低的出生缺陷一级预防措施,这些措施应该是出生缺陷预防最优先考虑的措施。诸如选择在 35 岁以前生育以降低染色体疾病的发生风险、围孕期增补叶酸等多种维生素预防神经管畸形、食盐加碘预防碘缺乏症、孕前风疹疫苗接种预防先天性风疹综合征、避免职业危害、加强健康教育和健康促进改变不良的生活方式、避免服用致畸药物等。这些措施不仅

投入较低,即使在经济欠发达地区也可以实施,并有很好的效益。在这方面,国外已有一些成功经验。例如,匈牙利在 WHO 的支持下开展了围孕期保健工作,在 1989 年建立起称之为“最佳计划生育服务”(optimal family planning services)的围孕期保健服务网络,到 1999 年 10 年的干预结果表明,围孕期保健显著降低了先天性畸形的发生率,参加围孕期保健妇女后代的重大先天性畸形发生率为 20.6‰,而匈牙利一般人口的相应数值为 35‰,使先天性畸形发生率下降了 40% 以上<sup>[8]</sup>。

除了一级预防措施,目前部分出生缺陷的早期治疗和康复也具有高的投入产出。疾病防治通常存在着“重治轻防”的倾向,而我国目前出生缺陷防治不仅在某种程度上忽视了“防”,也在相当程度上忽视了“治”。新生儿筛查是我国采取的出生缺陷预防控制措施之一,但更重要的是要为已出生并已明确诊断的出生缺陷患儿提供良好的临床治疗和康复服务。尽管一些出生缺陷到目前为止还没有很好的治疗方法,但也有相当一部分出生缺陷能够通过具有成本效益的治疗获得部分治愈,甚至痊愈。我国发生的出生缺陷中有相当一部分是可以通过采取积极治疗措施来提高患儿的生活质量,而且成本较低,如畸形足和唇裂/腭裂的手术矫治显示出很好的社会、经济效益。

在我国现有的出生缺陷预防方案中,出生缺陷筛查措施占有较大的比重,包括各种产前筛查和新生儿筛查。一些国家的经验表明,针对一些发生率高、具有可靠筛查和诊断方法的出生缺陷,如神经管畸形、地中海贫血等,如果项目设计良好可以产生较好的效果。如古巴采用产前筛查使神经管畸形的发生率下降了 90%,取得了非常成功的经验<sup>[9]</sup>。再如,我们利用欧洲 1980-2002 年出生缺陷监测数据,分析了产前诊断出生缺陷病例在监测到的所有出生缺陷病例中所占比例的变化趋势,1980 年以来,随着产前诊断工作的逐步开展,通过产前诊断发现的染色体异常和神经系统畸形病例比例,分别从 1980 年的 8% 和 13% 上升到 2002 年的 57% 和 52%<sup>[10]</sup>。但大多数出生缺陷的发生率较低,而目前尚缺少早期、高效的多种出生缺陷的联合检测手段,因此如何提高出生缺陷筛查和诊断的安全性、准确性、覆盖率、检出效率和投入产出是一大挑战。筛查是疾病预防重要手段,但采用筛查技术来预防出生缺陷是有一定原则和条件的,当对单一出生缺陷进

行筛查时,常常效率很低,并有可能使筛查所消耗的资源超过因筛查而减少的发病、致残所节省的资源,造成资源的巨大浪费。以新生儿疾病筛查为例,我们对一发达地区 2000-2004 年上半年新生儿筛查情况进行了统计分析,该地区在这四年半时间内共筛查新生儿 58 262 名,最后筛查确诊先天性甲状腺功能低下患儿 12 例,苯丙酮尿症患儿 4 例。换句话说,大约每筛查 5000 个新生儿才能筛查出 1 例先天性甲状腺功能低下患者,每筛查 15 000 个新生儿才能筛查出 1 例苯丙酮尿症患儿。另外,我国出生缺陷筛查还很不规范,筛查质量令人担忧。根据上海市对 74 所二、三级医院的调查,上海市产前筛查方法不一,筛查时间不一、假阳性率过高,并且缺乏明确的进一步诊断治疗的措施<sup>[11]</sup>。这种状况不仅不利于出生缺陷的产前诊断和处理,而且给孕妇增加了不必要的经济及心理负担。

由于我国缺乏医学遗传学专业人员,且资源有限,同时还存在着其他重要疾病预防控制任务,因此我国的出生缺陷预防应采取低成本的预防策略。为此,应建立和发展适合我国国情的孕前和围孕期保健服务体系和平台,加强出生缺陷的一级预防;整合和发展针对我国重大出生缺陷的筛查和诊断技术,建立多类无创、高效率、多种出生缺陷联检的筛查与诊断技术平台;发展针对我国重大出生缺陷有效的治疗和康复方法,形成规范化的治疗和康复方案;开展出生缺陷预防干预技术的效果评估,发展出生缺陷干预技术的最佳引入推广方案,形成以医院为基础和以人群为基础相结合的系统干预模式,以实现有效的干预。

## 参 考 文 献

- [1] March of Dimes. Global report on birth defects: the hidden toll of dying and disabled children. 2006:1-7.
- [2] 郑晓瑛,宋新明,陈功,等. 中国出生缺陷高发地区出生缺陷的发生水平和流行病学特征. 中华流行病学杂志,2007,28(1):5-9.
- [3] Xu XM, Zhou YQ, Luo GX, et al. The prevalence and spectrum of  $\alpha$ - and  $\beta$ -thalassemia in Guangdong province: implications for the future health burden and population screening. J Clin Pathol, 2004,57(5):517-522.
- [4] IOM. Reducing birth defects: meeting the challenge in the developing world. 2003:4-9.
- [5] WHO. Services for the prevention and management of genetic disorders and birth defects in developing countries. WHO Publication, WHO/HGN/GL/WAOPBD/99.1. Geneva, 1999:29-32.
- [6] 李智文,任爱国,张乐,等. 中国 2003 年出生缺陷高发区和低发区重大体表畸形患病率监测. 中华流行病学杂志,2005,26(4):252-257.
- [7] 郑晓瑛,宋新明,陈功. 提高出生人口素质的战略转变:从产前-围产保健到孕前-围孕保健. 中国计划生育学杂志,2005,13(8):452-456.
- [8] Czeizel AE. Ten years of experience in periconceptional care. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,1999,84:43-49.
- [9] Rodriguez L, Sanchez R, Hernandez J, et al. Results of 12 years' combined maternal serum alpha-fetoprotein screening and ultrasound fetal monitoring for prenatal detection of fetal malformations in Havana city. Prenat Diagn, 1997,4:301-304.
- [10] 陈佳鹏,宋新明,陈功,等. 欧洲关于产前检查并终止妊娠对出生缺陷监测发生率影响的资料分析. 中国计划生育学杂志,2006,14(6):345-348.
- [11] 朱丽萍,王怀军,周冰华,等. 上海市产前诊断服务现状. 中国优生与遗传杂志,2000,8(3):141-148.

(收稿日期:2007-10-11)

(本文编辑:尹廉)

## · 消息 ·

### 本刊 2008 年开始实行网上在线投稿

《中华流行病学杂志》自 2008 年 1 月 1 日起启动网上投稿平台。投稿网址: <http://zhlx.b.medline.org.cn> 各位作者可登录此网站注册后即可在线投稿。单位介绍信请从邮局寄出,来稿需付稿件处理费 20 元/篇(邮局汇款),凡未寄单位介绍信和稿件处理费者,本刊将对文稿不再做进一步处理,视为退稿。新的网上投稿平台可以做到:①投稿过程一步到位,稿件处理进程一目了然;②随时在线查询稿件处理情况;③缩短稿件处理时滞;④避免稿件寄失,退修后作者修回不及时,编辑部送审时间过长等弊端。

本刊编辑部