

母胎医学框架下的罕见病信息化精细化专科管理

李艳颜 唐海燕 张家怡 许广霞 林胜谋*

(香港大学深圳医院 产前诊断中心, 广东 深圳 518053)

【摘要】 通过建立规范的母胎医学管理体系, 组建专业医护团队有利于母胎医学专科的服务与研究。母胎罕见病由于缺乏特征性临床表型、家系分析复杂、遗传学检测技术受限, 往往导致临床决策困难, 需要精细化的医疗管理。在母胎医学框架下对罕见病进行精细化管理, 需要充分利用网络协作与转诊, 优化“一站式”服务模式, 应用数字化母胎专科系统进行标准化监测与随访, 多维度分析遗传病表型与基因型的相关性, 并推进多学科诊疗, 从而达到母胎罕见病精准预防和诊治的目的。其中专科多源数据的智能化管理、母胎医学人员培训和良好的质量控制体系也起到了重要作用。

【关键词】 母胎医学; 罕见病; 精准医学; 专科管理

【中图分类号】 R714.55, R 715.5 **【文献标识码】** A

我国出生缺陷的防治策略是三级防控^[1], 通过“婚前及孕前检查”、“孕期筛查与诊断”及“新生儿筛查”三道防线, 在产前诊断或母胎医学的框架之下, 进行出生缺陷的早期发现和防治。母胎医学作为新型交叉学科, 最早见于荷兰, 是提倡包括新生儿学、遗传学、产科重症监护、产前诊断、超声学、母体保健及高危产科的多学科诊疗模式^[2]。国内一些医院亦致力于建立及逐渐完善母胎医学框架^[3]。

遗传罕见病是出生缺陷最为复杂种类之一, 全球已知的罕见病有 7000 余种^[4]; 对于涉及遗传学病因的罕见病, 有效预防的前提是产前精准诊断。随着基因组学技术的快速发展, 无创产前检测 (non-invasive prenatal testing, NIPT)、扩展性携带者筛查、单基因检测、染色体微阵列分析技术 (chromosomal microarray analysis, CMA)、基因组拷贝数变异检测技术 (copy number variation sequencing, CNV-seq)、全外显子测序 (whole exome sequencing, WES)、全基因组测序 (whole genome sequencing, WGS) 等临床应用日渐广泛,

为产前母胎遗传罕见病的精准诊断带来质的飞跃。但是, 各项实验检测技术均存在一定的局限性, 而母胎罕见病在产前往往缺乏特征性的临床表型, 涉及的遗传信息和家系分析复杂, 更需要多学科的协作与配合, 以达到精细化的医疗管理。母胎罕见病精细化管理是通过多维度分析患者的临床信息, 以达到精准预防和诊治的目的, 包括借助生物学技术及信息技术、产前超声诊断、影像学数据、数字化病历管理、临床决策支持系统, 将基因组信息整合入临床实践, 为临床提供更精准的决策支持, 实现对疾病的防治进行全新的探索和诠释^[5]。

本文拟对母胎医学框架下的产前专科管理提出一些思路与方案, 希望从网络协作与转诊、诊前资料准备、“一站式”服务模式、专科数字化病历管理、多学科诊疗、病案随访与质量控制体系、惠民与人文关怀等方面阐述精细化管理的要点, 为母胎罕见病的个体化精准诊疗全面赋能(参照流程图 1)。

1 网络协作与转诊

根据《中华人民共和国母婴保健法》及《产前诊断技术管理办法》构建完善的母胎医学转诊协作网络, 通过多渠道优化转介流程, 为协作单位的病患就

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2024.02.008

基金项目: 深圳市“医疗卫生三名工程”项目 (SZSM202311022); 深圳科技创新委员会基础研究项目 (JCYJ20210324114610028)

* 通信作者: 林胜谋, E-mail: linsm@hku-szh.org

医提供便利。制定符合母胎医学框架的转介指征,例如:①胎儿超声异常(包括 $NT \geq 3.0\text{mm}$);②实验室报告异常:染色体核型异常/唐氏筛查高风险/无创产前检测(NIPT)报告异常/其他遗传检测报告异常;③母体因素:先天性心脏病/自身免疫性疾病(anti-Ro/La 阳性)/1型糖尿病/其他;④夫妻双方地贫筛查异常;⑤母体感染:风疹病毒/巨细胞病毒/弓形虫/微小病毒 B19;⑥多胎妊娠;⑦孕期不良用

药史:药物为D类或X类;⑧孕期接触放射线:CT/其他放射物品;⑨夫妻血缘关系;⑩不明原因反复自然流产史;⑪不良孕产史:死胎/新生儿死亡/婴儿夭折/既往妊娠(或分娩)异常胎儿;⑫家族遗传病史;⑬其他:包括高龄等。特别关注母胎罕见病协作诊疗对学科发展的重要作用,加强转介方与接受方的交流与反馈,促进双方共同发展。

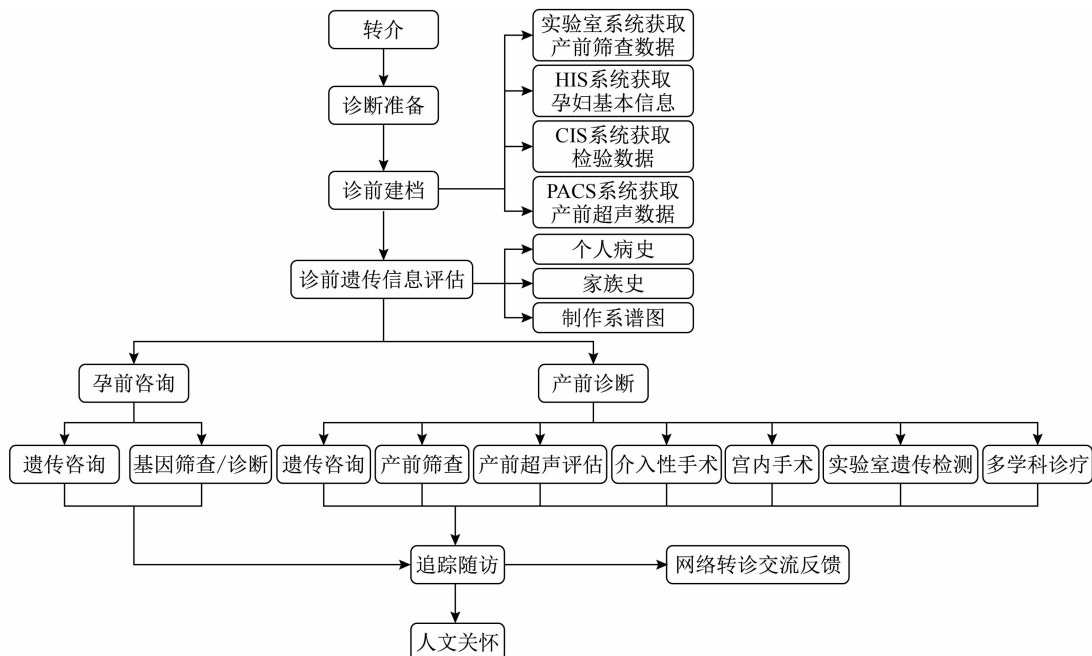


图1 母胎罕见病的个体化精准诊疗流程

2 诊前资料准备

工欲善其事,必先利其器。基于规范化转诊及全覆盖预约制度,护理团队可完善诊前母胎医学护理管理,协助诊前风险评估、就诊导向及疾病资料准备。诊前的病史采集、文献检索、资料准备等可以让医生提前了解患者病情和诉求,使诊疗工作更得心应手。这种精细化的门诊专科管理提升了诊疗效率和医疗质量,也让病患有更好的就医体验,促进医患和谐。

3 “一站式”服务模式

坚持“以病人为本”服务原则,秉承便捷、规范、高效、精细的服务理念;可根据就医需求设置不同的诊治模块,以提高专科多维度管理和病案随访的有

效性。如区分孕前咨询及产前诊断两个模块(参照流程图1),孕前咨询模块包括:遗传咨询及基因筛查/诊断;产前诊断模块包括:遗传咨询、产前筛查、胎儿超声检查、介入性产前诊断、宫内手术、遗传检测及多学科诊疗。在模块内提供协同化管理和“一站式”服务,减少病人在院内多个部门奔走,避免重复诊疗的弊端,提升医疗效率及患者满意度。此外,可根据精细化管理原则设置专病化管理,对特殊病种设立专病门诊,如多胎妊娠门诊、胎儿生长受限门诊及遗传罕见病门诊等,引导就医的精准导向。

4 专科数字化病历管理

健康大数据的整合与利用对精准诊疗和研究越来越重要。Abul-Husn NS 团队^[7]及 Isaac S. Kohane 团队^[6]通过整合相关的医疗数据、电子健康

记录及基因组数据,建立与电子病历相关的人群生物库,其获取的大量数字化数据可用于寻求新的研究途径和开辟新的精准诊疗领域。母胎医学框架下的罕见病诊治需要充分利用影像学、分子生物学、基因组学、信息学及人工智能等技术,结合遗传病基因型与表型数据协助现代化罕见病的诊疗^[8]。有效的专科数字化病历系统可为临床提供全面、多维及动态的数据,实现罕见信息可视化,提高母胎罕见病诊治的可及性。母胎医学专科数字化病历应集合夫妇基本信息、现病史、孕产史、特殊疾病史、家族史、产前筛查、胎儿超声数据、介入性诊断、宫内治疗、辅助遗传检测资料及多学科会诊记录。数字化病历管理系统的构建可根据临床需求设计,或采用一些成熟的模块,如母胎专科系统^[9]及 Alexander Seitinger 设计的临床指南应用程序产科模块等^[10]。病历管理系统需贯穿整个诊疗过程,包括孕前、产前、分娩、产后及新生儿随访,为母胎罕见病研究和医学大数据累积信息基础。

4.1 数据智能化交互 为了提高专科病历质量,减少手工录入工作量和差错,“母胎专科系统”可采用国际标准化 HL7 (Health Level Seven International, HL7) 协议^[11]或 Webservice 传输平台,与医院各信息系统 HIS (Hospital Information System, HIS)、LIS (Laboratory Information System, LIS)、PACS (Picture Archiving and Communication Systems, PACS)^[12]进行智能化交互,通过标准的和开源的信息模型创建符合诊疗所需的卫生数据模块,达到系统内外部信息共享。除自动获取孕妇身份等基本信息外,母胎医学框架下的数字化系统应能自动化导入重要的专科数据,如胎儿超声筛查、地中海贫血筛查、唐氏筛查、无创产前检测以及基因组学检测等结果。此外,可设“门诊专科知情同意书云签系统”,降低医疗风险。

4.2 遗传信息的采集 母胎罕见病的诊治非常依赖全面、准确的遗传学信息,遗传信息的采集应包括:①本次妊娠信息,如受孕方式、末次月经、月经周期、查孕超声结果等,如为体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)应询问胚胎移植时间及胚胎培养天数,以便准确计算孕

周;其他如孕期特殊情况、用药、感染和接触放射性物质情况。②生育史,先证者出生史、发育史、异常表型与体征、发病年龄、就医史、辅助检查。③家族史:包括种族、是否近亲婚配、患病人数及亲缘关系、先证者与家系患者的发病年龄与临床表现。④系谱图:根据遗传病家系情况,参照美国国家遗传咨询师协会(National Society of Genetic Counselors, NSGC)指南使用标准的系谱符号构建家系信息的树状结构图^[13],以图形方式表现家庭成员的关系、疾病发生情况及遗传等相关信息,便于临床咨询解读,为关联分析提供佐证。

4.3 遗传咨询记录与表型描述 专科医生结合上述诊前建立的专科病历及遗传信息资料,描述并完善主诉和现病史,可采用预制的母胎及遗传相关病种病历模版,根据先证者外貌照片或视频等临床表型信息,使用标准人类表型术语(Human Phenotype Ontology, HPO)精准记录。记录内容包括患者和家系的生物样本信息、基因检测报告与原始数据、临床表现、其他辅助检查结果、治疗干预及生存状态描述^[14]。

4.4 产前胎儿超声与生长数据分析 基于“一站式服务”模式,实行智能化交互模式,通过 DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) 协议对接“母胎专科系统”与超声诊断仪,系统可实时获取胎儿超声诊断图片及测量数据。此外,通过 HL7 协议,系统可智能化获取区域化医疗其他超声中心的胎儿数据,汇入到母胎专科系统。根据胎儿的连续性、动态健康数据进行个性化、精细化的评估。

5 多学科诊疗

母胎罕见病涉及母胎医学、产科学、新生儿科学、小儿外科学、先心病科、小儿骨科、整形医学、医学遗传学、医学影像学、分子生物学、药学、检验/微生物学/病理医学、成人内外科及医学伦理等多学科,以上述交叉学科为基础可构建母胎多学科诊疗(multidisciplinary diagnosis and treatment, MDT)模式。通过整合多个学科间的优质医疗资源,为患者提供科学、精准的诊疗方案。母胎 MDT 诊疗模式应有一定的架构、流程及管理制度,根据母胎交叉

多学科的特点、遗传罕见病的学科发展方向而设立,并符合多元化的诊疗需求,如设立“联合门诊”、“母胎多学科门诊”、“母胎疾病产前-产时-产后延续性多学科全流程管理”及“疑难罕见病序列变异数据分析”等母胎诊疗体系,以不同疾病、疾病严重程度及患者不同需求为准则,为高危母胎提供预后和风险评估、宫内/出生后的干预指征、时机及方案选择、干预后并发症及治疗效果评价^{[15][16]}等一站式服务及全流程规范化管理。

5.1 联合门诊 针对单一特定学科的母胎、遗传疾病而设立,如联合小儿外科、新生儿科、成人肾病高血压科等,形式为母胎医学医护、相关疾病科室医生与患者进行的三方面面对面诊疗活动,减少患者在多家医院或不同部门奔波,也是“一站式”服务模式的体现,需定期或不定期跟进与随访。

5.2 母胎多学科门诊 针对涉及多个学科(≥ 3 个)的疑难病例设立,专家组是由母胎医学、新生儿科、儿科、产科、妇科、超声科、小儿外科、胎儿/儿童心脏科、骨科、成人外科、成人内科、病理科、感染控制科、麻醉科、影像科、药学部等专家组成^[17]。根据母胎、遗传罕见病所涉及医学领域选定相关会诊专科,由母胎专科发起会诊邀请,专家团队共同进行病历讨论、病情分析、评估疾病严重程度、制定孕前或宫内/出生后干预时机及跟进方案、判断疾病预后^[15],提出MDT会诊综合意见与建议,并与患者夫妇沟通,同时进行定期复诊与随访。母胎MDT可增设与国内外专家连线远程会诊、远程技术协作等模式,实现医疗资源互补,提升患者的满意度和信任度。

5.3 母胎疾病产前-产时-产后延续性一体化多学科管理 是继“母胎多学科”会诊后,高危母胎病例延续至围产期的综合管理,以确保孕妇在入院备产、胎儿娩出、以及新生儿处理等各环节诊疗活动无缝衔接。根据疾病的具体情况制定各方预案,包括孕妇分娩方式与合理时机选择、产前准备、产时诊疗团队待命、产后产妇与新生儿的救治及转运、儿童专科诊治绿色通道等,做到产前-产时-产后一体化管理^[15,16]。多学科管理活动一般采用固定时间(如每月一次)、固定地点及固定学科参与,主要讨论涉及

围产期(时间节点如孕32~36周)综合管理的特殊病例,同时回顾和反馈既往病例的延续性随访、治疗及照护情况^[15]。

5.4 疑难罕见病序列变异数据分析 针对母胎疑难罕见病的临床相关信息和遗传学检测数据(包含WES、WGS、单基因检测、CMA、染色体G显带、FISH等)进行讨论分析和遗传风险评估。根据ACMG相关指南,使用ClinVar(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)、DECIPHER、HGMD(<http://www.hgmd.cf.ac.uk>)、OMIM、UCSC、Orphanet、PubMed、Genereview、Varsome、Franklin等数据库和评估软件进行数据、文献及疾病案例分析,通过综合完整的临床表型信息、基因型与表型的相关性、家系共分离、病例或实验对照等证据进行遗传变异的致病性评估^[18]。通过讨论和变异精准评级,确定疾病的类型和遗传方式,评估子代再发风险,为母胎罕见病提供恰当的产前或孕前遗传学检测方案。活动设置专人实时记录讨论内容,整理后由临床医生录入母胎专科系统,并跟进患者的后续诊疗。

6 病案随访与质量控制体系

国家卫生健康委员会“关于印发开展产前筛查技术医疗机构基本标准和开展产前诊断技术医疗机构基本标准的通知”(国卫妇幼函[2019]297号)提出应完善卫生健康大数据服务网络,优化罕见病队列和动态随访体系。病例随访与质量控制体系息息相关,母胎专科系统通过与市级妇幼系统Webservice传输平台对接,可自动获取随访结果,达到临床诊疗数据和实验室数据的有效质控。通过以年度为周期统计的检出率、假阳性率、阳性预测值、假阴性率,可以评价产前筛查方法效能和质量指标^[19]。

临床可以以年度为周期对新生儿出生诊断与产前诊断不符、出生诊断有额外发现或漏诊的病例进行原因分析,以改善临床诊疗流程及提高医疗质量。特别是母胎罕见病方面,可根据遗传检测结果核实新生儿表型、影像学、检验检查、生长\语言\运动发育等信息;如终止妊娠,建议知情同意后对胎儿进行

表型、影像学及病理解剖分析,留取影像或客观文字描述,减少表型错分偏倚或回忆偏倚^[14],明确基因变异与临床表型之间的关系^[20]。此外,还需从人员资质、规范制定,以及质量与安全方面进行精细化管理。

6.1 人员资质管理 目前国内母胎医学的发展仍不完善,遗传罕见病的咨询体系也不成熟,因而人员的资质培养尤为重要。建议从事母胎罕见病诊疗的成员在取得《母婴保健技术考核合格证书》的基础上,接受规范的母胎医学(maternal and fetal medicine, MFM)培训^[21]及遗传学系统培训(包括遗传咨询及实验室遗传系统培训)。母胎医学培训可参考如英国皇家妇产科学院的亚专科医生实践能力培训要求,配合客观结构化技能评估(objective structured assessment of technical skills, OSATS)模式进行测评。母胎专科护士需接受遗传咨询培训、宫内手术配合、胎儿超声专业知识及罕见病管理等相关培训^[22]。涉及遗传咨询、临床操作、实验室检测等均需执行准入制度及考核上岗制,并实行定期观察考核,如不达标需重新培训及准入。

6.2 规范流程的制定 针对孕前遗传病筛查、产前筛查、产前诊断、介入性手术、多学科诊疗、信息安全管理及实验室生化、细胞及分子遗传检测等流程,应制定相应的制度、规范及标准化操作程序(Standard Operating Procedure, SOP),定期检视并根据上级政策、规章等及时优化和同步更新。设置专科伦理委员会,制定伦理审批制度,对涉及新技术新项目、医学提出的终止妊娠,特别是预后存在不确定因素的遗传性疾病进行伦理讨论并决议,伦理专家组成员应定期召开会议审视制度落实及执行情况。

6.3 质量与安全 制定母胎罕见病门诊及实验室遗传检测平台质量与安全管理规范,每月进行相关数据分析与总结,针对问题提出改进措施,分析改进应有成效,针对频发问题进行持续质量改进(continuous quality improvement, CQI)。产前诊断实验室参加国家或省卫生健康委临床检验中心遗传病筛查及诊断室间质量评价,参照《产前诊断质量评估标准》制定细胞及分子遗传检测平台质量监测指标。对遗传罕见病的检测应进行遵循多方法、多样本对照的原则,检测数据需经实验高级技术员、技

术经理及至少1位临床医生的多方审核及签署,方可出具检测报告,以保证母胎罕见病的精准诊断。

7 惠民与人文关怀

对诊断胎儿畸形、罕见病或其他事件导致的妊娠终止,应关注孕妇的心理情绪变化和需要,协助夫妇用自己的方式表达哀伤^[23]。可制定哀伤辅导工作流程,制作哀伤辅导系列资料提供给有需要的患者。

随着基因组学的发展,遗传罕见病在诊断、治疗、干预及基础研究领域均取得巨大进展^[24]。由于母胎罕见病存在产前表型的非特异性、医疗诉求的复杂性、遗传检测与分析的受限性,以及预后评估的不确定性,精细化管理需要医护人员的通力合作,多学科的参与和多维度的分析,以达到精准预防和诊治的目的;其中专科多源数据的智能化管理、母胎医学人员培训和良好的质量控制体系也起到了重要作用。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委办公厅. 出生缺陷防治能力提升计划(2023—2027年)[R/OL]. (2023-08-17). https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202308/content_6900320.htm.
- [2] OEPKES DICK, SLAGHEKKE FEMKE. Construction of Maternal-Fetal Medicine Centers in the Netherlands[J]. 母胎医学杂志(英文), 2020, 2(4):193-198.
- [3] ZHENG THOMAS Q, YANG H X. Maternal-Fetal Medicine in China[J]. 母胎医学杂志(英文), 2020, 2(1):48-55.
- [4] NGUENGANG WAKAP S, LAMBERT DM, OLRYS A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database[J]. Eur J Hum Genet, 2020, 28(2):165-173.
- [5] 徐昊鹏, 朱翀, 弓孟春, 等. 中国罕见病研究的现状与未来[J]. 协和医学杂志, 2018, 9(1):5-9.
- [6] KOHANE IS. Using electronic health records to drive discovery in disease genomics[J]. Nat Rev Genet, 2011, 12(6):417-428.
- [7] ABI-HUSN NS, KENNY EE. Personalized Medicine and the Power of Electronic Health Records[J]. Cell, 2019, 177(1):58-69.
- [8] BROOKES A J, ROBINSON P N. Human genotype-phenotype databases: aims, challenges and opportunities[J]. Nature Reviews Genetics, 2015, 16(12):702-715.

(下转 53 页)