

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.04.006

## 6 种 B 族链球菌检测方法的经济学分析\*

杨春年<sup>1</sup>, 王梦鹤<sup>2△</sup>, 明德松<sup>2</sup>

1. 福建省晋江市妇幼保健院检验科, 福建晋江 362200; 2. 福建医科大学附属

泉州第一医院检验科, 福建泉州 362000

**摘要:**目的 分析临床上应用产品检测 B 族链球菌的 6 种方法(普通细菌培养法、显色培养法、金标免疫层析法、乳胶凝集法、环介导等温扩增法、实时荧光 PCR 法)的经济学价值,从而选出性价比最佳的检测方法。**方法** 根据文献报道的各检测方法的效果和效用及经询问厂家得到的成本,以成本-效果分析(CEA,以 C/E 表示,越小越好)、成本-效用分析(CUA,以 C/U 表示,越小越好)和增量成本分析 3 种评价方法分别对各检测方法进行评估,从 3 种不同的角度选择出最佳检测方法。**结果** 普通细菌培养法、显色培养法、金标免疫层析法、乳胶凝集法、环介导等温扩增法、实时荧光 PCR 法 6 种方法的成本分别是 80.00、35.00、35.00、75.00、50.00、30.00 元/次,C/E 分别为 100.00、35.00、36.46、85.23、51.55、30.61,C/U 分别为 166.67、55.56、32.71、72.81、75.76、60.00。实时荧光 PCR 法的 C/E 最低,金标免疫层析法的 C/U 最低,根据增量成本-效果比可知,细菌培养法性价比最低,显色培养法仅次于性价比最高的金标免疫层析法。**结论** 从成本-效果分析的角度看,实时荧光 PCR 法的性价比最高;从成本-效用分析的角度看,金标免疫层析法的性价比最高;从增量成本分析的角度看,金标免疫层析法的性价比最高。

**关键词:** B 族链球菌; 成本-效果分析; 成本-效用分析; 增量成本分析; 增量成本-效果比

中图法分类号: R-331

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)04-0452-04

**Economic analysis of six detection methods for group B Streptococcus\***YANG Chunnian<sup>1</sup>, WANG Menghe<sup>2△</sup>, MING Desong<sup>2</sup>

1. Department of Clinical Laboratory, Jinjiang Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Jinjiang, Fujian 362200, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Quanzhou First Hospital, Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian 362000, China

**Abstract: Objective** To analyze the economic value of six methods for detecting the group B Streptococcus in clinic, including the common bacterial culture, chromogenic culture, colloidal gold (CG) immunochromatography, latex agglutination test (LAT), loop-mediated isothermal amplification (LAMP), real-time quantitative fluorescence polymerase chain reaction (qPCR), in order to select the detection method with optimal performance-price ratio. **Methods** According to the effect of effectiveness of various detection methods reported by literatures and the cost obtained by inquiring the manufacturer, the cost-effectiveness analysis (CEA, expression by C/E, the smaller the better), cost-utility analysis (CUA, expression by C/U, the smaller the better) and incremental cost analysis were used to evaluate each detection method, and the best detection method was selected from three different angles. **Results** The costs of common bacterial culture, chromogenic culture, CG immunochromatography, LAT, LAMP, real-time qPCR were 80.00, 35.00, 35.00, 75.00, 50.00 and 30.00 Yuan/test respectively. The C/E values were 100.00, 35.00, 36.46, 85.23, 51.55 and 30.61 respectively and the C/U values were 166.67, 55.56, 32.71, 72.81, 75.76 and 60.00 respectively. The C/E value of qPCR was the lowest, the C/U of CG immunochromatography method was the lowest. According to the incremental cost-effectiveness ratio, the performance-price ratio of bacterial culture method was the lowest. And the chromogenic culture method was next only to the CG immunochromatography method with the highest the performance-price ratio. **Conclusion** qPCR has the highest performance-price ratio from the CEA angle, the CG immunochromatography method has the highest performance-price ratio from the angle of incremental cost analysis.

\* 基金项目:福建省泉州高层次人才创新创业项目(2017Z36)。

作者简介:杨春年,女,副主任技师,主要从事微生物耐药基因研究。△ 通信作者, E-mail: wangmengheon@163.com。

**Key words:** group B Streptococcus; cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; incremental cost analysis; incremental cost-effectiveness ratio

B 族链球菌 (GBS) 因易引发以产褥期脓毒症、肺炎和脑膜炎为特征的新生儿感染, 并且可导致胎膜早破、绒毛羊膜炎、子宫内膜炎和泌尿道感染等疾病而引起关注<sup>[1-3]</sup>。美国疾病预防控制中心 (CDC) 于 1996 年提出了围生期的抗菌药物治疗方案后, 2002 年公布了新的临床指导准则并采用普遍筛查的方法来预防围生期母婴 GBS 感染, 其中, 美国 CDC 指出 GBS 的普通细菌培养法为检测 GBS 感染的金标准<sup>[4]</sup>。新生儿感染 GBS 是众研究者广泛关注的问题。虽然不同国家和地区新生儿感染 GBS 的概率不同, 但病死率仍居高不下<sup>[5-6]</sup>。因此在临床上采取简便、快速、准确的检测方法对 GBS 进行筛查, 尽快对患者的状态给予诊断并选择适当的抗菌药物进行治疗是十分必要的。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本文查阅文献并分析了临床上应用已有产品用于检测 GBS 的 6 种方法 (应用医疗器械市场上已注册的产品)<sup>[7-11]</sup>。本文根据药物经济学中的成本-效果分析 (CEA)、成本-效用分析 (CUA) 和增量成本分析对文献中指出的各检测方法的灵敏度、特异度、简便性和快速性等指标进行经济价值评估, 从而选出性价比最佳的检测方法<sup>[12-13]</sup>。

**1.2 仪器与试剂** 一次完整的检测涉及试剂盒、采样管、含培养基的平皿等耗材 (直接成本) 和人工、水电等 (间接成本), 且各单位使用的试剂盒等均有所不同。本文以所引文献中单次检测所需的耗材成本作为成本-效果分析的成本, 耗材的价格以厂家报价或官方招标合同的价格为准。

由所引文献可知普通细菌培养法使用了郑州安图生物公司生产的平皿、法国梅里埃 VITEK-2 全自动鉴定药敏仪; 显色培养法中 GBS 显色培养试剂盒 (简称 AT-GBS) 购自郑州安图生物公司; 金标免疫层析法 (简称金标法) 用到的试剂盒购自华澳生物科技公司; 乳胶凝集法中 GBS 乳胶凝集法检测试剂盒购自法国生物梅里埃公司; 环介导等温扩增法需要引物 (上海生工生物工程公司)、Bst 聚合酶 (New England Biolabs 公司) 等聚合反应所需的反应体系以及琼脂糖凝胶电泳仪; 实时荧光 PCR 法用到了广州达安基因股份有限公司 DA7600 荧光定量 PCR 扩增仪, GBS 核酸检测 (实时荧光 PCR 法) 试剂盒由福建泰普生物科学有限公司提供。

## 1.3 方法

**1.3.1 成本-效果分析** 成本-效果分析是指诊治项目带来的结果和影响的满意程度, 从而找出性价比最

佳的治疗方案或检测方法, 其结果并不是用货币的形态来计量, 而是采用成本与效果的比值来表示, 即 C/E, C/E 越小, 其性价比越高。

各个检测方法的效果用约登指数表示, 其计算方法为“灵敏度 + 特异度 - 1”, 表示筛检方法发现真正的患者与非患者的总能力。其取值范围为 0~1<sup>[14]</sup>。

**1.3.2 成本-效用分析** 成本-效用分析可视为成本-效果分析的特例, 临床上往往用质量调整生命年来表示患者经相应项目治疗后的预后情况。由于本文讨论的是不同检测方法的性价比, 因此, 本文对效用的表述进行调整, 即用灵敏度、特异度、简便性、快速性等检验医学专业性指标来体现。

成本-效用分析参考的公式为:  $C/U = \text{成本} / [(\text{敏感性} + \text{特异性} + \text{简便性} + \text{快速性}) \times 25\%]$ <sup>[15]</sup>, 其中 25% 是用来平衡这些指标中可能出现的数值的极端值, C/U 越小, 则研究方法的性价比越高。敏感性用灵敏度表示; 特异性用特异度表示; 简便性由“1/步骤 (N)”表示, 其值越小, 则其简便性越差; 快速性由“1/耗时 (t)”表示, 即单位时间内 (1 h) 完成总耗时为 t 的检测方法的次数, 其值越小, 其快速性越差。

**1.3.3 增量成本分析** 增量成本分析用增量成本-效果比 (ICER) 表示, 是指增量成本除以增量效果, 表示增加一单位的效果所消耗的增量成本, 可用于评价两个及以上项目之间的相对经济性。本文借鉴李楠使用过的双坐标系对比较结果给予解释<sup>[13]</sup>。

本文通过两两对比的方法, 对各检测方法进行增量成本分析, 即任意两个检测方法成本的差值为其所增加的成本  $\Delta C$ , 任意两个检测方法效用 (U) 的差值为其所增加的效果  $\Delta E$ 。  $\Delta C/\Delta E = \text{ICER}$ , 即增量成本-效果比。

根据  $\Delta C$  和  $\Delta E$  的取值情况, ICER 的评判如下: (1)  $\Delta C < 0, \Delta E > 0, \text{ICER} < 0$ , 即研究方案在增加效果的同时成本也在减少, 相对于基准方案而言是优势方案, 因此接受研究方案; (2)  $\Delta C > 0, \Delta E < 0, \text{ICER} < 0$ , 即研究方案在效果减少的同时成本也在增多, 相对于基准方案为劣势方案, 因此淘汰研究方案; (3)  $\Delta C < 0, \Delta E < 0, \text{ICER} > 0$ , 即相对于基准方案而言, 研究方案消耗的成本及效果均减小; (4)  $\Delta C > 0, \Delta E > 0, \text{ICER} > 0$ , 即相对于基准方案而言, 研究方案消耗的成本及效果均增大。在第 3 和第 4 种情况下, 成本和效果同时增加或减少, 常无法选择出优势方案, 因此引入一个外部参考值  $\lambda$  (也称为成本效果阈值), 即增加单位效果的最大支付意愿。由于各国、各地区经济发展水平不同, 因此  $\lambda$  的取值各异。当满足: 当  $\Delta E >$

0 时,  $ICER = \Delta C / \Delta E < \lambda$ , 或者当  $\Delta E < 0$  时,  $ICER = \Delta C / \Delta E > \lambda$ , 研究方案相对于基准方案而言是具有成本效果优势的, 可接受研究方案。

## 2 结 果

**2.1 成本** 各检测方法使用的试剂盒来自工商管理局可搜索到的有资格证的厂家, 经查询了解到其成本。普通细菌培养法<sup>[7]</sup>、显色培养法<sup>[8]</sup>、金标法<sup>[7]</sup>、乳胶凝集法<sup>[9]</sup>、环介导等温扩增法<sup>[10]</sup>、实时荧光 PCR 法<sup>[11]</sup> 6 种方法的成本分别是 80.00、35.00、35.00、75.00、50.00、30.00 元/次。详见表 1。

**2.2 成本-效果分析** 相关文献表明普通细菌培养法<sup>[7]</sup>、显色培养法<sup>[8]</sup>、金标法<sup>[7]</sup>、乳胶凝集法<sup>[9]</sup>、环介导等温扩增法<sup>[10]</sup>、实时荧光 PCR 法<sup>[11]</sup> 6 种方法的约登指数(效果)分别为 0.80、1.00、0.96、0.88、0.97、0.98, 其 C/E 分别为 100.00、35.00、36.46、85.23、51.55、30.61, 即实时荧光 PCR 法的 C/E 最小, 在成本-效果分析的角度看, 实时荧光 PCR 法的性价比最高。详见表 1。

表 1 各检测方法的成本-效果分析

指标	A 法 <sup>[7]</sup>	B 法 <sup>[8]</sup>	C 法 <sup>[7]</sup>	D 法 <sup>[9]</sup>	E 法 <sup>[10]</sup>	F 法 <sup>[11]</sup>
成本(元/次)	80.00	35.00	35.00	75.00	50.00	30.00
灵敏度(%)	80.00	100.0	97.78	80.10	96.70	98.30
特异度(%)	100.00	99.70	97.93	97.30	100.00	99.50
效果(E)	0.80	1.00	0.96	0.88	0.97	0.98
C/E	100.00	35.00	36.46	85.23	51.55	30.61

注: A 法、B 法、C 法、D 法、E 法、F 法分别代表普通细菌培养法、显色培养法、金标法、乳胶凝集法、环介导等温扩增法、实时荧光 PCR 法。

表 3 各检测方法的增量成本-效果比( $\Delta C / \Delta E$ )

基准方案	研究方案					
	A 法 <sup>[7]</sup>	B 法 <sup>[8]</sup>	C 法 <sup>[7]</sup>	D 法 <sup>[9]</sup>	E 法 <sup>[10]</sup>	F 法 <sup>[11]</sup>
A 法		-45.00/0.15	-45.00/0.59	-5.00/0.55	-30.00/0.18	-50.00/0.02
B 法			0/0.44	40/0.4	15/-0.03	15/-0.13
C 法				40/-0.04	15/-0.41	15/-0.57
D 法					-25/-0.37	-45/-0.53
E 法						-20/-0.16

注: A 法、B 法、C 法、D 法、E 法、F 法分别代表普通细菌培养法、显色培养法、金标法、乳胶凝集法、环介导等温扩增法、实时荧光 PCR 法。

## 3 讨 论

GBS 是导致新生儿垂直感染最主要的致病菌。虽然中国的 GBS 菌株与世界各地的分子流行病学特征具有相似性, 但也存在地区差异<sup>[16]</sup>。根据美国 CDC 的建议, 产前生殖道分泌物普通细菌培养法是筛查 GBS 的标准方法。据统计, 尽管各国家、各地区的检测方法有部分差异, 但筛查试验依旧是十分普遍的, 这在很大程度上减少了新生儿 GBS 的感染<sup>[16-17]</sup>。因此, 选择性价比较高的检测方法对孕妇进行 GBS

**2.3 成本-效用分析** 相关文献表明普通细菌培养法<sup>[7]</sup>、显色培养法<sup>[8]</sup>、金标法<sup>[7]</sup>、乳胶凝集法<sup>[9]</sup>、环介导等温扩增法<sup>[10]</sup>、实时荧光 PCR 法<sup>[11]</sup> 6 种方法的 C/U 分别为 166.67、55.56、32.71、72.81、75.76、60.00, 其中金标法的 C/U 最低, 从成本-效用分析的角度看, 金标法的性价比最高。详见表 2。

表 2 各检测方法的成本-效用分析

指标	A 法 <sup>[7]</sup>	B 法 <sup>[8]</sup>	C 法 <sup>[7]</sup>	D 法 <sup>[9]</sup>	E 法 <sup>[10]</sup>	F 法 <sup>[11]</sup>
成本(元/次)	80.00	35.00	35.00	75.00	50.00	30.00
灵敏度(%)	80.00	100.00	97.78	80.10	96.70	98.30
特异度(%)	100.00	99.70	97.93	97.30	100.00	99.50
简便性	1/8	1/2	1/3	1/3	1/6	1/5
快速性	1/72	1/24	1/0.5	1/0.5	1/2	1/3
效用(U)	0.48	0.63	1.07	1.03	0.66	0.50
C/U	166.67	55.56	32.71	72.81	75.76	60.00

注: A 法、B 法、C 法、D 法、E 法、F 法分别代表普通细菌培养法、显色培养法、金标法、乳胶凝集法、环介导等温扩增法、实时荧光 PCR 法。

**2.4 增量成本分析** 与普通细菌培养法相比, 其他的 5 种方法均具有更低的成本和较高的效用, 因此其他的方法均比普通细菌培养法好。显色培养法、金标法成本相同, 但金标法效用更高, 因此金标法优于显色培养法, 另外, 这两种方法均较环介导等温扩增法有较低的成本和较高的效用, 即环介导等温扩增法、显色培养法、金标法的性价比依次增加。总之, 从增量成本分析的角度看, 普通细菌培养法性价比最低, 金标法的性价比最高。详见表 3。

筛查是十分必要的。

与另外 5 种检测方法相比, 实时荧光 PCR 法有较高的灵敏度和特异度, 同时, 其使用成本最低, 因此, 其性价比最高。虽然实时荧光 PCR 法的使用涉及昂贵的荧光 PCR 仪, 但是其价格分摊于 3 年成百上千次的检测中, 则其单次检测价格是低廉的, 从而提高了性价比。另外, 虽然普通细菌培养法是金标准, 但实时荧光 PCR 法的灵敏度相对较高(98.30% vs. 80.00%), 而且 DEFEZ 等<sup>[18]</sup>也证明, 实时荧光 PCR 法

检测的灵敏度高于普通细菌培养法 (94.40% vs. 50.00%)。

由表 2 可知, 尽管金标法的成本不是 6 种检测方法中最低的, 但综合其较高的效用, 从成本-效用分析的角度看, 金标法的性价比最佳。相对于其他方法来说, 金标法仅需两步就可以完成检测, 且一次检测可在 30 min 内完成, 以至于其简便性和快速性较高, 从而提高了金标法的效用。检测时间短是该方法的一大优势, 因此, 该方法可广泛应用于送检较为分散的标本<sup>[19]</sup>。

由表 3 可知, 与普通细菌培养法相比, 其他的 5 种方法均具有更低的成本和较高的效用, 因此其他的方法性价比均较普通细菌培养法高, 即从增量成本分析的角度看, 普通细菌培养法性价比最低。但作为检测 GBS 的金标准及出于准确率的考虑, 普通细菌培养法也被广泛应用于各项研究<sup>[20]</sup>。总之, 从增量成本分析的角度看, 金标法的性价比最高。

#### 4 结 论

综上所述, 从成本-效果分析的角度看, 实时荧光 PCR 法的性价比最高, 如采集大量的标本集中检验, 在保证准确度的同时可节约成本; 从成本-效用分析的角度看, 金标法的性价比最高, 如一级、二级医院或妇幼保健院(所)要求, 因孕妇就诊的时间分散且样本量较少时, 在保证准确度的同时需要进行单人化、简便、快速地获取检测结果, 此时, 金标法则为最佳检测方法; 从增量成本分析的角度看, 金标法的性价比最高, 即增量成本分析验证了综合考虑成本、灵敏度、特异度、简便性和快速性各项指标时, 金标法的性价比最高。

#### 参考文献

[1] HERRERA T I, MURILLO M, GESUELE J P, et al. Incidence of group B streptococcal early-onset sepsis in infants born at Centro Hospitalario Pereira Rossell between 2007-2015[J]. Rev Chilena Infectol, 2018, 35 (4): 424-430.

[2] HILL A J, SANDERS A, OLSON G, et al. Association of group B streptococcus colonization with early term births [J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 210 (Suppl 1): S253-S256.

[3] CHEN J, FU J, DU W, et al. Group B streptococcal colonization in mothers and infants in western China: prevalences and risk factors[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 291-295.

[4] From the Centers for Disease Control. Revision of guidelines for the prevention of perinatal group B streptococcal disease[J]. JAMA, 2002, 287(9): 1106-1107.

[5] 雷蜜, 倪维. 405 株 B 群链球菌感染的临床分布及耐药性分析[J]. 中国医药导报, 2016, 13(20): 103-106.

[6] 王茜, 马良坤, 宋英娜, 等. 妊娠晚期 B 族链球菌感染的筛查方法及妊娠结局分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96 (15): 1188-1191.

[7] 杨丽, 张宁, 张娇, 等. 金标法检测胎膜早破孕妇 B 族链球菌感染及药敏试验[J]. 齐鲁医学杂志, 2015, 30(6): 698-700.

[8] 张慧, 王晓艳. B 群链球菌显色平板的初步应用评价[J]. 临床检验杂志, 2015, 33(4): 320.

[9] 雷蜜, 倪维. 不同方法检测 B 群链球菌效果评价[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(20): 2847-2849.

[10] 周义正, 邱晓燕, 罗金柱, 等. 环介导等温扩增快速检测 B 群链球菌的临床应用[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25 (12): 1393-1396.

[11] 雷萍, 石艳艳, 罗红权, 等. 实时荧光定量 PCR 检测妊娠晚期孕妇 B 族链球菌感染的临床价值[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(7): 632-636.

[12] 关翎, 黄成凤, 刘跃华, 等. 尼洛替尼与高剂量伊马替尼用于慢性髓性白血病二线治疗患者的成本-效用比较分析 [J]. 中国卫生经济, 2018, 37(5): 57-61.

[13] 张楠, 石学峰, 吴晶. 增量成本效果比在卫生技术评估中的应用[J]. 中国卫生政策研究, 2012, 5(2): 64-68.

[14] 王娟, 李德宪, 顾玉红, 等. 多项指标联合检测在结核性胸膜炎诊断中的临床价值[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(3): 407-409.

[15] 明德松. 乙型肝炎病毒表面抗原三种检测方法的检验经济学分析[J]. 世界感染杂志, 2005(2): 158-160.

[16] LU B, WANG D, ZHOU H, et al. Distribution of pilus islands and alpha-like protein genes of group B Streptococcus colonized in pregnant women in Beijing, China[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015, 34(6): 1173-1179.

[17] YEH C C, TSUI K H, WANG P H. Group B streptococci screening[J]. J Chin Med Assoc, 2016, 79(3): 103-104.

[18] DEFEZ M, KHIZAR F, MAURIN M, et al. Usefulness of a rapid intrapartum real-time PCR assay in comparison with the group B Streptococcus culture screening at the end of pregnancy in pregnant women[J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2016, 45(9): 1151-1158.

[19] GUAN X, MU X, JI W, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in infants from urban area of South China, 2011-2014[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18 (1): 14-19.

[20] HO M, CHANG Y Y, CHANG W C, et al. Oral lactobacillus rhamnosus GR-1 and lactobacillus reuteri RC-14 to reduce group B streptococcus colonization in pregnant women: a randomized controlled trial[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2016, 55(4): 515-518.