

· 论 著 ·

换血疗法治疗急性胆红素脑病的成本效益分析*

李慧繁, 何华云, 刘开珍, 华子瑜[△]

(重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊治中心 400014)

摘要:目的 比较换血疗法(ET)治疗不同程度急性胆红素脑病(ABE)的成本效益,为 ABE 干预方案的选择提供参考。
方法 回顾性分析 2009~2010 年该中心 137 例 ABE 患儿的临床资料。轻度 ABE 换血组(SE 组)40 例、轻度 ABE 非换血组(SNE 组)29 例、中重度 ABE 换血组(ME 组)49 例和中重度 ABE 非换血组(MNE 组)19 例。**结果** SE 组血清总胆红素(TSB)、TSB 与血浆清蛋白的比值(B/A)、新生儿溶血病比例和人均住院费用均明显高于 SNE 组($P < 0.05$),无死亡发生,不良预后发生率 15.0%与 SNE 组 13.8%相似;最大效益成本比分别为 87.5 和 121.5。ME 组 TSB、B/A、新生儿溶血病比例和人均住院费用均显著高于 MNE 组($P < 0.05$);5 例死亡,死亡-不良预后发生率 32.7%,为 MNE 组 15.8%的 2.1 倍;最大效益成本比分别为 89.8 和 160.0。ME 组 TSB、B/A 高于 SE 组($P < 0.05$),死亡-不良预后发生率为 SE 组的 2.2 倍,换血疗法相关严重不良反应发生率 12.2%为 SE 组 5.0%的 2.4 倍,人均住院费用与 SE 组相似($P > 0.05$)。**结论** 换血疗法对于轻度 ABE 的成本效益较好,可作为抢救治疗的首选;中重度 ABE 尤其是重度 ABE 需权衡利弊。新生儿病理性黄疸尽早光疗,避免或减轻 ABE,降低死亡-不良预后发生率,减少资源消耗和经济损失。

关键词: 婴儿, 新生; 急性胆红素脑病; 换血疗法; 成本效益分析

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.31.003

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)31-3728-04

Cost-benefit analysis of exchange transfusion for acute bilirubin encephalopathy*

Li Hui fan, He Hua yun, Liu Kai zhen, Hua Zi yu[△]

(Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To assess the cost-benefit of exchange transfusion(ET) in the treatment of different severity of acute bilirubin encephalopathy(ABE). **Methods** Retrospective analysis was carried out on the clinical data of 137 ABE from January 2009 to December 2010. The enrolled neonates were divided into four groups by ABE severity and interventions; 40 neonates in Group SE (Subtle ABE with ET), 29 in Group SNE (Subtle ABE without ET), 49 in Group ME (Moderate to advanced ABE with ET), and 19 in Group MNE (Moderate to advanced ABE without ET). **Results** The Total Serum Bilirubin (TSB) levels, the ratio of TSB and plasma albumin (B/A), the proportion of neonatal hemolysis disease and the hospitalization costs per capita in Group SE were significantly higher than those in Group SNE ($P < 0.05$). Without death in subtle ABE, the rate of poor outcomes in Group SE, 15.0% was similar to that of Group SNE, 13.8%. The maximum benefit-cost ratio of Group SE and Group SNE was 87.5 and 121.5, respectively. The TSB levels, B/A, the proportion of neonatal hemolysis disease and the hospitalization costs per capita in Group ME significantly higher those in Group MNE ($P < 0.05$). 5 neonates died in moderate to advanced ABE, and the incidence of poor outcomes in Group ME, 32.7% was 2.1 times to that of Group MNE, 15.8%. The maximum benefit-cost ratio of Group ME and Group MNE was 89.8 and 160.0, respectively. The TSB levels and B/A in Group ME significantly higher those in Group SE ($P < 0.05$), the incidence of poor outcomes in Group ME was 2.2 times to that of Group SE, whereas the hospitalization costs per capita in Group ME were similar to those in Group SE ($P > 0.05$). Morbidity of the severe adverse events associated with ET in Group ME, 12.2% was 2.4 times to that of Group SE, 5.0%. **Conclusion** ET is worth of the first-line approach rescuing subtle ABE. However, ET is needed to be weighted the advantages and disadvantages before performed on moderate or advanced ABE. It is necessary to implement phototherapy among neonates with pathologic jaundice, which is crucial for diminishing mortality and morbidity of ABE and lowering medical resource consumption.

Key words: infant, newborn; acute bilirubin encephalopathy; exchange transfusion; cost-benefit analysis

急性胆红素脑病(acute bilirubin encephalopathy, ABE)主要是指生后 1 周内胆红素引起的急性神经毒性症状,而核黄疸指胆红素毒性引起的慢性和永久性损害^[1]。根据 ABE 评分表^[2],分为轻度、中度和重度 ABE,若干预不及时,可能发展为核黄疸,危及患儿生命、健康,给家庭和社会带来沉重的经济负

担。根据《实用新生儿学》第 4 版^[3]新生儿黄疸的换血治疗指征,凡有早期胆红素脑病症状者都应考虑换血。然而,不同程度 ABE 患儿实施换血疗法是否均有较好的成本效益,国内外未见相关报道。因此,对本中心 2009~2010 年 ABE 患儿的临床资料进行回顾性分析,比较换血疗法的成本效益。

* 基金项目:重庆市卫生局基金资助项目(2012-2-101)。 作者简介:李慧繁(1982~),住院医师,硕士,主要从事新生儿黄疸研究。

[△] 通讯作者, E-mail: h_ziyu@163.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料 调取 2009~2010 年因病理性黄疸在本中心住院的新生儿资料。根据 ABE 评分表进行回顾性诊断和分度,并排除:(1)胎龄小于 37 周或大于 42 周;(2)入院时龄大于 168 h;(3)围生期窒息;(4)颅内出血;(5)中枢神经系统感染;(6)染色体异常;(7)住院费用不详;(8)后期失访的病例。共 137 例纳入研究,男 67 例,女 70 例,胎龄 37~42 周,平均(39.07±1.25)周;出生体质量 2 200~4 750 g,平均(3 258.98±467.83)g。根据 ABE 程度及是否换血,分为轻度 ABE 换血组(SE 组)40 例、轻度 ABE 非换血组(SNE 组)29 例、中重度 ABE 换血组(ME 组)49 例和中重度 ABE 非换血组(MNE 组)19 例。SE 组与 SNE 组、ME 组与 MNE 组比较,性别构成比、胎龄、出生体质量差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 诊疗方法 所有患儿入院后急查血清总胆红素(total serum bilirubin, TSB)和新生儿溶血病筛查,同时给予双面蓝光光疗、碱化、补液等治疗。医生向家长详细讲明换血的必要性、方法、疗效和风险性等,由家长选择治疗方案,签署输血及换血治疗同意书。

1.3 不良预后评定标准 采用电话随访方式,随访时间 3~12 个月,幸存者存在下列情况之一定义为不良预后:(1)新生儿行为神经测定(neonatal behavioral neurological assessment, NBNA) <35 分或发育商(DQ) <86 分^[4];(2)听力障碍,脑干听觉诱发电位异常;(3)智力发育落后;(4)大运动发育落后;(5)癫痫;(6)脑瘫等。

1.4 换血疗法相关严重不良反应 换血前并不存在,在换血后 7 d 内发生的任何一种并发症^[3],多为持续性,不能自行缓解,甚至危及生命,主要包括:呼吸暂停、呼吸衰竭、心搏骤停、心力衰竭、急性肾衰、休克、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)和死亡(与换血直接相关)等。

1.5 成本效益分析

1.5.1 成本的确立 每例 ABE 患儿的干预成本包括直接成本、间接成本和隐性成本。直接成本又包括生后监测胆红素和治疗的费用。本中心患儿均来自其他医疗机构,且本研究属于回顾性研究,生后监测胆红素和在院外治疗的费用,以及间接成本和隐性成本均难以计算,为方便统计分析,故仅计算在本中心的治疗费用,以出院结账清单为准。本院 2010 年收费标准与 2009 年基本一致,故不需做校正处理。成本的计算公式为:干预成本=人均住院费用×干预人数。

1.5.2 成本效益分析 本文中的效益体现为,减少 ABE 患儿发生死亡或不良预后所节省的资源消耗和经济损失,包括直接效益(后期诊断以及康复治疗的费用)和间接效益(家长陪护费用和误工费,以及患儿死亡或劳动力丧失所损失的费用)两部

分。Suresh 等^[5]根据美国 CDC 公布的 2002 年和 2003 年脑瘫和精神发育迟滞患儿的终生花费情况,估计 2004 年每例核黄疸的终生花费约 900 000 美元,我国人均生活水平与美国约相差 8 倍^[6],2010 年我国官方汇率为 6.8 元/美元。因此,避免 1 例 ABE 患儿发生死亡或不良预后所产生的效益约为 765 000 元。ABE 患儿不实施干预措施(换血或非换血疗法)时的不良预后发生率为理论不良预后发生率,而实施了干预措施后的不良预后发生率为实际不良预后发生率,则有效率=理论不良预后发生率-实际不良预后发生率。效益=765 000×有效率×干预人数,效益成本比=765 000×有效率/人均住院费用。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件包进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两均数比较采用 t 检验(若方差不齐,采用 t 检验),率的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响 ABE 预后的危险因素 SE 组 TSB、B/A 和新生儿溶血病比例均高于 SNE 组,差异有统计学意义($P<0.05$);入院时龄、黄疸出现时龄、黄疸持续时间差异无统计学意义($P>0.05$)。ME 组与 MNE 组比较,结果类似。见表 1。

2.2 死亡-不良预后 137 例 ABE 患儿,5 例(3.6%)死亡,24 例(17.5%)发生不良预后。轻度 ABE 患儿均在 TSB 浓度降至正常或明显降低后出院,无死亡发生,SE 组不良预后发生率 15.0%(6/40)与 SNE 组 13.8%(4/29)相似。ME 组和 MNE 组放弃治疗分别为 8 例、1 例,原因为胆红素脑病重。5 例死亡,均为重度 ABE,ME 组 4 例(2 例 ABO 溶血症,1 例 Rh 溶血症,1 例葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷症),MNE 组 1 例(黄疸原因不详);1 例因换血后 DIC 放弃治疗,于出院后 1 周内死亡,其余 4 例在出院后 1 个月死亡,原因为胆红素脑病引起的呼吸衰竭、昏迷、频繁抽搐及喂养困难等。ME 组死亡-不良预后发生率 32.7%(16/49),分别为 MNE 组的 2.1 倍和 SE 组的 2.2 倍。见表 2。

2.3 人均住院费用 SE 组、SNE 组人均住院费用分别为(8 741.2±2 868.4)元和(6 296.3±2 043.5)元($t=-3.921, P=0.000$);ME 组、MNE 组分别为(8 517.2±2 635.4)元和(4 779.9±2 469.8)元($t=-5.494, P=0.000$);ME 组人均住院费用与 SE 组比较差异无统计学意义($t=0.383, P=0.702$)。

2.4 成本效益分析 效益成本比与有效率成正比。SE 组、SNE 组、ME 组和 MNE 组最低有效率分别为 1.14%、0.82%、1.11%和 0.62%,最大效益成本比分别为 87.5、121.5、89.8 和 160.0;SE 组有效率大于或等于 SNE 组 1.4 倍时,效益成本比大于或等于 SNE 组;ME 组有效率大于或等于 MNE 组 1.8 倍时,效益成本比大于或等于 MNE 组。见图 1、2。

表 1 影响 ABE 临床预后的危险因素比较

组别	n	入院时龄 (h)	黄疸出现 时龄(h)	黄疸持续 时间(h)	换血前 TSB ($\mu\text{mol/L}$)	换血前 B/A	新生儿溶血病 [n(%)]
SE 组	40	89.0±34.4	37.8±22.1	51.1±31.8	465.8±74.3	0.83±0.17	27(67.5)
SNE 组	29	95.9±37.0	41.1±24.8	54.8±37.4	378.4±74.5	0.68±0.15	12(41.4)
ME 组	49	101.9±41.7	40.1±24.9	61.8±36.8	520.9±129.0	0.93±0.25	29(59.2)
MNE 组	19	103.5±41.4	49.8±31.4	53.7±38.1	448.5±78.2	0.73±0.20	6(31.6)

表 2 死亡-不良预后发生情况比较

组别	n	死亡	脑瘫	癫痫	听力障碍	大运动发育落后	智力发育落后	NBNA 或 DQ 评分低	死亡-不良预后 [n(%)]	χ^2	P
SE 组	40	0	0	0	3	0	0	3	6(15.0)	0.020	0.888
SNE 组	29	0	0	1	0	0	0	3	4(13.8)		
ME 组	49	4	4	2	2	1	1	2	16(32.7)	1.934	0.164
MNE 组	19	1	0	0	0	0	1	1	3(15.8)		

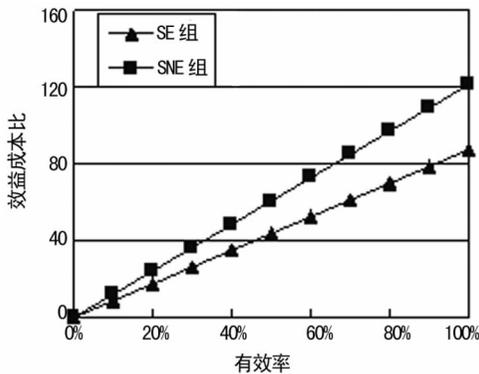


图 1 轻度 ABE 的效益成本比

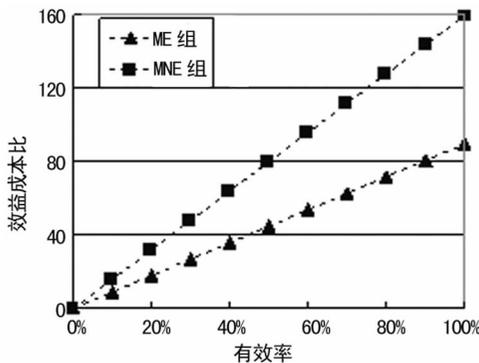


图 2 中重度 ABE 的效益成本比

2.5 换血疗法相关严重不良反应 SE 组 2 例(呼吸暂停和心力衰竭各 1 例),发生率 5.0%(2/40);ME 组 6 例(NEC 2 例,呼吸暂停、心力衰竭、休克早期和 DIC 各 1 例),发生率 12.2%(6/49),后者为前者的 2.4 倍。

3 讨论

胆红素脑病严重威胁新生儿生命和健康,约 50%~75% 患儿死于急性期,幸存者 75%~90% 留有严重的神经系统后遗症(核黄疸),是听力障碍、脑瘫、智力发育迟缓的重要原因^[7]。ABE 若干预不及时,可能发展为核黄疸。但 ABE 的诊断通常依赖于临床表现,缺乏较为客观的标准,使治疗滞后、预后判断缺少客观依据,以致单纯高胆红素血症“健康儿”过度治疗,而可逆性神经损伤 ABE 患儿又被迫放弃治疗^[8]。根据 ABE 评分表^[2],可简单、快速判断黄疸新生儿神经损伤情况,初步判断预后,选择恰当的干预措施。换血疗法迅速降低体内胆红素水平,是治疗新生儿高胆红素血症最快速有效的方法,也是 ABE 重要干预措施之一^[9]。ABE 早期阶段若采取紧急、迅速、个体化以及有效的干预措施,可完全或部分逆转胆红素引起的急性神经损伤,阻止进一步的神经损伤,从而降低病死率、不良预后发生率,减轻其严重性。

本研究显示,换血疗法的干预成本高于非换血疗法,与血液制品昂贵,换血手术费较高,换血后需密切监护生命体征、监控内环境、处理换血相关不良反应等有关,但与 ABE 程度无关。本研究仅计算 ABE 患儿在本中心的治疗费用,忽略了院外诊疗费用、间接成本和隐性成本,因此,成本测算有低估可能。本研究效益的测算上也存在欠缺:(1)我国目前尚无 ABE 导致死亡、脑瘫、听力障碍等后遗症的相关资源消耗和经济损失数据,本研究引用 2004 年美国估算的每例核黄疸的终生花费情况,作为每例死亡-不良预后 ABE 直接效益和间接效益。而我国 2010 年医疗技术水平、人均生活水平与 2004 年美国相比,差异较大,所产生的效益也存在差异。(2)有效率越高,产生的效益越大,而有效率=理论不良预后发生率-实际不良预后发生率。由于伦理学问题,ABE 理论不良预后发生率,只能根据患儿具有神经损伤高危因素估计,高危因素越多,神经损伤可能性越大,不可逆性损伤所占比例越大,理论不良预后发生率也越大。胎龄、TSB 水平、B/A、暴露在 TSB 危险水平的时间、黄疸的原因、有无并发症和个体对胆红素的耐受性等许多因素都可能影响胆红素神经损伤情况,其中 TSB 水平、B/A 和新生儿溶血病是重要高危因素^[3,10-14]。本研究中,换血组 TSB 水平和 B/A 高于非换血组,ME 组 TSB 水平和 B/A 高于 SE 组($P<0.05$),提示换血组尤其是 ME 组,发生神经损伤的高危因素多于非换血组。因此,理论不良预后发生率为:ME 组>SE 组>MNE 组>SNE 组。另一方面,实际不良预后发生率与 ABE 的程度、干预措施均有关。本研究中,轻度 ABE 患儿无死亡发生,换血组实际不良预后发生率与非换血组相似,而前者理论不良预后发生率高于后者,表明对于轻度 ABE 患儿,换血疗法有效率较高。而中重度 ABE 中,换血组死亡-不良预后发生率为非换血组的 2.1 倍,是轻度 ABE 换血组的 2.2 倍,且脑瘫、癫痫等严重不良预后多,与 Mukhopadhyay 等^[15]的报道相似,表明对于中重度 ABE 患儿,换血疗法的效果较差,原因可能为:(1)胆红素造成的不可逆性损伤较重,换血疗法无法逆转已发生坏死和凋亡的神经细胞;(2)换血过程易伴发内环境紊乱、微循环障碍和脑血流量急剧变化,随时有发生颅内出血的危险,加重神经细胞损伤^[16-17];(3)因神经损伤程度重,疗效欠佳,家长多选择放弃治疗。

本研究显示,轻度 ABE 实施换血和非换血疗法的最大效益成本比分别为 87.5 和 121.5,相应地,中重度 ABE 为 89.8 和 160.0,且换血组有效率分别为相应非换血组 1.4 倍和 1.8 倍以上时,换血组效益成本比高于相应非换血组。提示轻度和中重度 ABE 实施换血疗法都具有一定的成本效益,尤其是对具有神经损伤高危因素较多者,实施换血疗法的成本效益较

好。但是,选择成本-效益最佳方案,既要考虑经济性、有效性,也要考虑其安全性。近半个世纪换血疗法被广泛应用于临床,随着换血方法的改良,不良反应明显减少,但目前国外仍有多数临床工作者认为,换血疗法是一项高风险性的有创性操作^[16-19]。本研究中,换血疗法相关严重不良反应发生率为 9.0%(8/89),高于相关报道^[20],提示 ABE 患儿换血治疗风险较高,而 ME 组换血疗法相关严重不良反应发生率约为 SE 组的 2.4 倍,提示中重度 ABE 换血风险更高。

综上所述,对于轻度 ABE,换血疗法的有效率、成本效益较好,安全性尚可,可作为其抢救治疗首选。对于中重度 ABE 尤其是重度 ABE,换血疗法的有效率有限,风险较高,需权衡利弊,做好应急准备、谨慎操作、严密监护,减少严重不良反应发生。认识新生儿病理性黄疸的危害性,尽早光疗,避免或减轻 ABE,降低死亡-不良预后发生率,减少资源消耗和经济损失。

参考文献:

- [1] American academy of pediatrics subcommittee on hyperbilirubinemia. management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation[J]. Pediatrics, 2004,114(1):297-316.
- [2] Johnson L, Bhutani VK, Karp K, et al. Clinical report from the pilot USA kernicterus registry (1992 to 2004) [J]. J Perinatol, 2009,29(Suppl 1):25-45.
- [3] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2011.
- [4] 王宏隽,李宏.高压氧干预新生儿缺氧缺血性脑病 1 年后发育商随访[J].中国临床康复,2003,7(7):1163-1163.
- [5] Suresh GK, Clark RE. Cost-effectiveness of strategies that are intended to prevent kernicterus in newborn infants [J]. Pediatrics, 2004,114(4):917-924.
- [6] 肖耿. PPP 汇率:人民币兑美元应为 2.6[J]. 经济展望, 2006(1):69.
- [7] 俞善昌. 新生儿胆红素中毒性肝病发病机制的研究进展 [J]. 临床儿科杂志, 1997,15(1):3-5.
- [8] 毛健. 新生儿胆红素脑病发病机制与临床评价[J]. 中国小儿急救医学, 2009,16(6):520-523.
- [9] Watchko JF. Identification of neonates at risk for hazardous hyperbilirubinemia:emerging clinical insights[J]. Pediatr Clin North Am, 2009,56(3):671-687.

(上接第 3727 页)

- [10] 范里,刘世清. 骨骼肌缺血再灌注损伤后血液流变性及微循环变化[J]. 微循环学杂志, 1999,9(1):13-15.
- [11] Mocuthan HJ. Xanthine oxidase-derived H₂O₂ contributes to reperfusion injury of ischemic skeletal muscle [J]. Am J Physiol, 1990,258:H14-H15.
- [12] 刘煜敏,徐仁. 兴奋性氨基酸、氧自由基与缺血再灌注损伤关系的实验观察[J]. 卒中与神经疾病, 2000,7(2):98-99.
- [13] Korompilias AV, Chen LE, Seaber AV, et al. Studies of

- [10] Bhutani VK, Johnson LH, Jeffrey MM, et al. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches[J]. J Perinatol, 2004,24(10):650-662.
- [11] Hulzebos CV, van IDE, Bos AF, et al. Usefulness of the bilirubin/albumin ratio for predicting bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2008,93(5):384-388.
- [12] 刘新晖,李贵南,胡月圆,等. 胆红素脑病与胆红素/血浆白蛋白比值关系探讨[J]. 中国新生儿科杂志, 2011,26(5):322-324.
- [13] Weng YH, Chiu YW. Spectrum and outcome analysis of marked neonatal hyperbilirubinemia with blood group incompatibility[J]. Chang Gung Med J, 2009,32(4):400-408.
- [14] Gamaleldin R, Iskander I, Seoud I, et al. Risk factors for neurotoxicity in newborns with severe neonatal hyperbilirubinemia[J]. Pediatrics, 2011,128(4):925-931.
- [15] Mukhopadhyay K, Chowdhary G, Singh P, et al. Neurodevelopmental outcome of acute bilirubin encephalopathy [J]. J Trop Pediatr, 2010,56(5):333-336.
- [16] Steiner LA, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, et al. A decline in the frequency of neonatal exchange transfusions and its effect on exchange-related morbidity and mortality[J]. Pediatrics, 2007,120(1):27-32.
- [17] Milligan DW. Failure of autoregulation and intraventricular haemorrhage in preterm infants [J]. Lancet, 1980,1(8174):896-898.
- [18] Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, et al. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s [J]. J Pediatr, 2004,144(5):626-631.
- [19] Salas AA, Mazzi E. Exchange transfusion in infants with extreme hyperbilirubinemia: an experience from a developing country[J]. Acta Pediatr, 2008,97(6):754-758.
- [20] Badiie Z. Exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinemia: experience in Isfahan, Iran [J]. Singapore Med J, 2007,48(5):421-423.

(收稿日期:2013-06-12 修回日期:2013-07-22)

ischemia-reperfusion injury in skeletal muscle; efficacy of 21-aminosteroids on microcirculation and muscle contraction after an extended period of warm ischemia[J]. J Orthop Res, 1997,15(4):512-514.

- [14] Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation tissue injury[J]. Free Radic Biol Med, 1990,9(6):515-540.

(收稿日期:2013-06-20 修回日期:2013-07-29)