

急诊内镜套扎联合奥曲肽治疗食管静脉曲张出血的成本-效果分析

张颖 陈世耀 于晓峰 赵尚敏 王一倩

【摘要】 目的 对急诊内镜下食管静脉曲张套扎术(EVL)联合奥曲肽治疗与单用奥曲肽治疗两种方案控制急性食管静脉曲张破裂出血进行经济学分析,为临床选择合理治疗方案提供依据。**方法** 78例经内镜证实的食管静脉曲张破裂出血患者,分别采用急诊 EVL 联合奥曲肽治疗和单用奥曲肽治疗,观察两组疗效及其成本-效果比。**结果** 两组患者一般资料及基础治疗相似,具有可比性。联合治疗组控制急性出血止血率明显高于单用奥曲肽组(94.4% vs. 78.6%, $P=0.045$),且并发症发生率低(19.4% vs. 42.9%, $P=0.027$);早期再出血率(2.9% vs. 7.7%, $P=0.358$)和死亡率(5.6% vs. 14.3%, $P=0.205$)也低。联合治疗组平均止血时间、奥曲肽应用天数、输血量及平均住院时间明显低于单用奥曲肽组($P<0.001$)。两组治疗的总费用平均每例分别为联合组9046.5元、奥曲肽组13 743.6元($P=0.045$),内镜下套扎联合奥曲肽治疗的成本效果比明显优于单用奥曲肽治疗组。**结论** 肝硬化食管静脉曲张破裂出血的治疗应在加强基础治疗的基础上,首先考虑应用成本-效果比低的急诊内镜下套扎联合奥曲肽治疗,其具有经济学价值优势。

【关键词】 食管静脉曲张出血; 急诊内镜; 套扎治疗; 奥曲肽; 成本-效果分析

Cost-effectiveness analysis of emergency endoscopic variceal ligation plus octreotide in the treatment of acute esophageal variceal bleeding in cirrhotic patients ZHANG Ying*, CHEN Shi-yao, YU Xiao-feng, ZHAO Shang-min, WANG Yi-qian. *Department of Gastroenterology, Huadong Hospital, Shanghai 200040, China

Corresponding author: CHEN Shi-yao, Email: syaochen@zshospital.com

【Abstract】 Objective To compare and evaluate the cost and effectiveness of endoscopic variceal ligation(EVL) at emergency plus octreotide versus octreotide alone in the treatment of acute esophageal variceal bleeding in cirrhotic patients. **Methods** Seventy-eight patients with active variceal bleeding under emergency endoscope, were assigned to two groups receiving either combined therapy of EVL at emergency and octreotide ('EVL' group) or a continuous infusion of octreotide alone ('octreotide' group). Both efficacy and cost-effectiveness were observed. **Results** There were no significant differences between the two groups in patients' characteristics, supporting treatment or general treatment. In group EVL, there appeared a significantly higher rate in controlling bleeding and lower complication rate than that of octreotide group(94.4% vs. 78.6%, $P=0.045$ and 19.4% vs. 42.9%, $P=0.027$, respectively). Early rebleeding and mortality rate were also lower in group EVL, but with no significant differences between them (2.9% vs. 7.7%, $P=0.358$ and 5.6% vs. 14.3%, $P=0.205$, respectively). The combined therapy had a significantly shorter time of hemostasis, less administration of octreoid, fewer units of blood transfusion and shorter hospital stay ($P<0.001$). The median costs of the combined therapy and octreotide alone were RMB 9046.5 Yuan and 13 743.6 Yuan, respectively ($P=0.045$). The cost-effective ratio of group EVL seemed superior to that of octreoid group. **Conclusion** The therapeutic scheme of emergency EVL plus octreotide was a more cost-effective one for controlling acute esophageal variceal bleeding.

【Key words】 Esophageal variceal bleeding; Emergency endoscopy; Endoscopic variceal ligation; Octreotide; Cost-effective analysis

食管静脉曲张破裂出血是肝硬化门脉高压最严

重和常见的并发症之一,也是消化道常见的出血原因,首次出血死亡率高达30%~50%^[1-3]。药物和内镜治疗是控制急性出血的两种主要治疗方法,但是治疗花费较大,给患者和社会带来极大的负担。文

作者单位:200040 上海华东医院消化科(张颖、于晓峰、赵尚敏、王一倩);复旦大学附属中山医院消化科(陈世耀)

通讯作者:陈世耀,Email: syaochen@zshospital.com

献报道^[4,5],与生长抑素(奥曲肽,octreotide)相比,内镜下食管静脉曲张套扎治疗(endoscopic variceal ligation,EVL)控制急性食管静脉曲张破裂出血有更高的止血疗效,再出血发生率少。但就经济学角度而言,EVL治疗费用的增加是否值得?为此,我们对食管静脉曲张破裂出血的两种治疗方法,即急诊EVL联合奥曲肽治疗和单用奥曲肽治疗进行临床疗效研究,初步评价两种方案控制急性食管静脉曲张破裂出血的成本-效果,为临床选择安全、有效、经济的治疗提供依据。

资料与方法

1. 病例选择:华东医院消化内科 2003 年 2 月至 2005 年 2 月共收治肝硬化患者 217 人次,其中肝硬化并食管静脉曲张破裂出血者 87 人次,占肝硬化病例的 40.09%。排除 9 例未行急诊 EVL 或奥曲肽治疗者(包括施他宁、抑太欣等其他生长抑素治疗、硬化剂治疗或三腔二囊管压迫止血等)。在入选的 78 例中,男性 53 例,女性 25 例,年龄 32~73 岁(平均 51.1 岁 \pm 9.5 岁)。肝炎后肝硬化 63 例(80.8%),其中合并肝癌 6 例,酒精性肝硬化 10 例(12.8%),血吸虫病性肝硬化 3 例(3.9%),隐源性肝硬化 2 例(2.5%)。肝功能按 Child-Pugh 分级,A 级 16 例(20.5%),B 级 52 例(66.7%),C 级 10 例(12.8%)。所有患者均有呕血或黑便症状,并于 24 小时内行急诊胃镜检查证实食管静脉曲张合并活动性出血。出血量估计:轻度 $<$ 500 ml;中度 500~1000 ml;重度 $>$ 1000 ml。食管静脉曲张的分期标准根据中华消化内镜学会 2003 年 10 月修改制定的食管胃底静脉曲张内镜下分级标准,轻度 4 例(5.1%),中度 45 例(57.7%),重度 29 例(37.2%)。

2. 病例分组:所有患者分为两组,分别采用急诊 EVL 联合奥曲肽治疗(联合组)和单用奥曲肽治疗(奥曲肽组)。联合组 36 例,于出血 24 小时内行 EVL,采用日本 Olympus GIF-V70 型电子胃镜,美国 COOK 公司 MBL-6-F 型六环套扎器,自贲门起自下而上呈螺旋式连续套扎;同时辅以皮下注射奥曲肽(每支 0.1 mg,瑞士诺华制药有限公司)0.1 mg,每 8 小时 1 次,共 3 次,或以 25 μ g/h 速度持续静脉滴注。奥曲肽组 42 例,仅静脉给予奥曲肽止血治疗,首剂静脉推注 100 μ g,然后以 25 μ g/h 速度持续静脉滴注。两组患者一般资料及基础治疗相似,包括静脉应用质子泵抑制剂(洛赛克等)、凝血酶原复

合物(PPSB)、一般止血药物(维生素 K₁、立止血、止血环酸等),以及输注新鲜全血、抗感染治疗和补液支持等,具有可比性。

3. 疗效判断^[6]:观察治疗后 72 小时内止血情况。止血成功:①经治疗后临床症状明显好转,血压、脉搏、肠鸣音恢复正常,血红蛋白和红细胞水平回升;②大便由黑色转黄,大便潜血转阴;③内镜证实出血停止;④胃管引流液无血,变清。上述 4 项中任何一项成立,并在住院期间未再有出血征象者即认为出血已止。止血失败:治疗 72 小时仍有活动性出血或在治疗中死亡。早期再出血^[7]:治疗后已无出血征象,停药 2~5 天内再次出血。病程中及时记录患者的呕血及黑便情况、胃管抽出液量及颜色,监测血压、心率,记录治疗后的不良反应,随访血尿便三大常规、肝肾功能、电解质、动脉血气等指标,观察治疗效果及费用。

4. 临床经济学评价指标:采用成本-效果分析,评价两种方案治疗肝硬化食管静脉曲张破裂出血的疗效与费用。

(1)成本的测量:成本是医疗服务过程(食管静脉曲张破裂出血治疗)中所消耗的各种资源,以货币单位表示,包括直接成本、间接成本和无形成本。

本研究的直接成本是指与治疗食管静脉曲张破裂出血直接相关的支出,直接医疗成本包括患者的住院费、药费、诊疗费、检查费以及输血等费用,均按患者的实际费用作初步估算,因 EVL 治疗仅在三级医院展开,因此这里的成本估算均按三级医院收费标准进行;直接非医疗成本包括增加的护理费用、伙食、交通费等。间接成本指由于疾病所带来的损失,如误工费(因病损失的工资、奖金)等。另外,疾病给患者造成的精神上的额外痛苦、精神压力等经济性结果难以量化,这种无形成本在本研究中不计。

本研究中,两组直接非医疗成本和间接成本相似,且均为肝硬化本身所带来,具有可比性。因此,研究中比较的总成本为直接医疗成本,包括住院费、药费、诊疗费、输血费及床位费等。

(2)效果的确定:效果是指所关注的特定治疗方案的临床效果,以某一特定的临床治疗目的为衡量指标。本研究是以食管静脉曲张破裂出血的止血成功率及死亡率作为治疗方案的衡量指标。

(3)成本-效果分析(cost-effectiveness analysis):成本效果是用一系列分析和数学的方法帮助决策人员从众多的治疗方案中做出选择,目的是寻找达到

某一治疗效果时费用较低的治疗方案。而成本-效果比将成本和效果有机地联系在一起,采用单位效果所需花费的成本来表示。

5. 统计学分析:所有资料输入电脑,应用 SPSS 10.0 统计软件进行数据处理。计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:比较两组患者的性别、年龄、肝硬化病因、肝功能 Child-Pugh 分级以及食管胃底静脉曲张程度,差异均无统计学意义(P 值分别为 0.793、0.755、0.966、0.734 和 0.436)。联合组轻、中、重度出血患者分别为 10 例(27.8%)、20 例(55.6%)和 6 例(16.7%),而奥曲肽组分别为 6 例(14.3%)、26 例(61.9%)和 10 例(23.8%),两组比较无统计学意义($\chi^2 = 2.335, P = 0.311$)。

2. 临床疗效:两组疗效比较结果见表 1。联合组每次套扎 5~10 环(平均 6.0 环 \pm 1.2 环),联合奥曲肽皮下注射或静脉滴注治疗后 72 小时止血成功率达 94.4% (34 例),失败 2 例(5.6%)中 1 例转外科手术治疗,1 例死亡,平均止血时间为 0.8 天 \pm 0.5 天。出血停止后 5 天内再发生出血 1 例(2.9%),治疗无效死亡。其中有 3 例患者出现胸骨后疼痛,2 例并发吸入性肺炎(发热),2 例出现轻度恶心、胸闷、食管异物感,经对症治疗后症状均能缓解,无穿孔、深溃疡、声带麻痹、食管狭窄等并发症,并发症发生率为 19.4%。

表 1 两组治疗方案疗效比较

项目	联合组 (n=36)	奥曲肽组 (n=42)	χ^2 值	P 值
止血成功	34(94.4)	33(78.6)	4.032	0.045*
早期再出血	1(2.9)	3(7.7)	0.843	0.358#
并发症	7(19.4)	18(42.9)	4.879	0.027*
死亡	2(5.6)	6(14.3)	1.605	0.205#

注:括号外数据为例数,括号内数据为发生率(%); Pearson χ^2 检验, * $P < 0.05$, # $P > 0.05$

奥曲肽组 72 小时止血成功率为 78.6% (33 例),低于联合组 ($P < 0.05$)。止血失败 9 例(21.4%)中 3 例转外科手术治疗,6 例行三腔二囊管压迫止血,结果 4 例死亡,平均止血时间为 2.4 天 \pm 1.4 天。再出血 3 例(7.7%),1 例外科手术治疗后血止,2 例死亡。并发症发生率为 42.9% (18 例),包括 6 例吸入性肺炎(发热),3 例肝性脑病,9

例电解质紊乱,与联合组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3. 成本-效果分析:目前,EVL 治疗费用包括材料费 2618 元、胃镜检查费 250 元以及手术费(每环 100 元),奥曲肽单价按每支(0.1 mg)153 元计算,新鲜全血每单位(200 ml/U)352 元,三级医院床位费为每天 28 元。比较两组治疗费用情况(表 2),进行成本-效果分析。根据止血成功率(表 1)和平均住院总费用(表 2),计算得出两组的成本-效果比,联合组为 9583.2,奥曲肽组为 17 485.4。

表 2 两组治疗方案费用分析

项目	联合组 (n=36)	奥曲肽组 (n=42)	t 值	P 值
平均止血天数	0.8 \pm 0.5	2.4 \pm 1.4	-6.518	0.000*
奥曲肽治疗天数	1.1 \pm 0.2	3.4 \pm 1.1	-12.257	0.000*
输血量(U)	0.8 \pm 1.1	2.0 \pm 1.2	-4.708	0.000*
住院天数	20.5 \pm 5.3	28.5 \pm 9.6	-4.420	0.000*
平均住院总费用(元)	9046.5	13 743.6	-2.042	0.045#

注: t 检验, * $P < 0.001$; # $P < 0.05$

讨 论

肝硬化患者每年约有 5% 发生食管静脉曲张,1 年后有 10%~20% 的患者从小静脉曲张发展为大静脉曲张,2 年中出血的危险性为 20%~30%^[8]。临床治疗手段主要包括药物治疗(生长抑素等)、内镜治疗、三腔二囊管压迫止血和外科分流术等。

药物治疗主要指生长抑素类药物。奥曲肽是一种人工合成的生长抑素八肽衍生物,可选择性收缩内脏血管,减少门脉主干血流量,降低门脉压力。单纯应用奥曲肽控制急性出血的有效率为 50%~90%,平均 65%,但再出血率达 15%~28%,长期使用耗费较大^[4,5,9]。内镜下止血具有安全、方便、创伤小等优点,主要包括 EVL 和硬化剂注射治疗(endoscopic injection sclerotherapy, EIS),止血率可达 75%~95%^[10,11]。近年来,随着内镜治疗技术的不断发展,EVL 较 EIS 显示出更为优越的止血效果,并发症少,逐渐成为 EIS 的替代疗法^[12,13]。国内外大量文献报道均已肯定了 EVL 治疗食管静脉曲张破裂出血的良好疗效^[7,12,14],认为套扎治疗后应用奥曲肽可以减少及预防 EVL 后出现的因皮圈过早脱落、曲张静脉压力增高以及血痂脱落等因素引起的再出血,从而加速套扎后曲张静脉的纤维化,降低再出血发生率。

本研究结果显示(表 1),急诊 EVL 联合奥曲肽治疗控制急性出血成功率明显高于单独应用奥曲肽

治疗组 (94.4% vs. 78.6%, $P = 0.045$), 且并发症发生率低 (19.4% vs. 42.9%, $P = 0.027$), 与文献报道一致^[2,14]。联合组在出血停止后 5 天内再出血发生率和死亡率均低于奥曲肽组 (分别为 2.9% vs. 7.7% 和 5.6% vs. 14.3%, $P > 0.05$), 但统计学检验未达到显著性水平可能与本研究资料样本数较少有关。

进一步分析比较两组治疗的费用, 结果发现, 联合组平均止血时间明显低于奥曲肽组 (0.8 天 \pm 0.5 天 vs. 2.4 天 \pm 1.4 天, $P < 0.001$), 并且奥曲肽治疗天数减少 (1.1 天 \pm 0.2 天 vs. 3.4 天 \pm 1.1 天, $P < 0.001$), 静脉输血量降低 (0.8 U \pm 1.1 U vs. 2.0 U \pm 1.2 U, $P < 0.001$), 患者平均住院时间缩短 (20.5 天 \pm 5.3 天 vs. 28.5 天 \pm 9.6 天, $P < 0.001$), 差异有统计学意义 (表 2), 符合文献报道结果^[15,16]。由此提示, 联合治疗可减少奥曲肽药物费用、输血费用、住院床位费、诊疗费, 以及相应产生的陪护费、误工费 etc 费用, 显示了联合治疗的良好疗效及费用。

成本-效果分析表明, 联合组和奥曲肽组平均住院总费用分别为人民币 9046.5 元和 13 743.6 元 ($P = 0.045$), 成本-效果比分别为 9583.2 和 17 485.4, 即在获得相同单位效果时, 急诊 EVL 联合奥曲肽治疗方案所花费的成本较小, 证实了 Banares 等^[14]的观点。

联合治疗显著提高了止血率, 虽然增加了套扎治疗的费用, 但是通过缩短止血时间, 减少奥曲肽用药、减少输血量及住院天数, 从而减少了住院总费用。联合治疗还显著降低了并发症和再出血的发生, 而处理并发症或再出血的费用远高于应用套扎治疗的费用, 并且套扎治疗可预防静脉曲张复发出血, 从长远考虑优于单药治疗。因此认为, 上述两种方案治疗肝硬化食管静脉曲张破裂出血以急诊 EVL 联合奥曲肽治疗为最佳, 治疗应在加强基础治疗的基础上首先考虑应用成本-效果比低的急诊 EVL 联合奥曲肽药物治疗方案。

本研究系回顾性研究, 分组依据临床已经采用并公认有效的急诊 EVL 联合奥曲肽治疗和单用奥曲肽治疗这两种方案。比较两组资料在患者性别、年龄、肝硬化病因、肝功能 Child-Pugh 分级以及食管曲张静脉分级等方面的差异, 均无统计学意义 ($P > 0.05$)。从出血量来看, 两组患者中、重度出血比例不同, 奥曲肽组略高 (分别为 61.9%、23.8% 和 55.6%、16.7%), 但进一步所做的统计学研究表明,

两组出血量的差异并无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

目前, EVL 技术在国内已经成熟, 并在很多医院开展, 但实际应用时仍需要在具有相关设备的综合性医院, 以及能熟练掌握该项操作技术的内镜医师协同下才能顺利完成。本研究所获得的病例资料和费用均来自三级医院, 因此, 对于研究结果是否能推广到二级医院尚有待更多的研究和评价。本研究资料样本数较少, 获得相关费用的计算可能存在一定程度的偏倚, 今后如有条件将进一步更好地组织长期随访观察, 深入研究探讨 EVL 治疗联合药物治疗控制急性食管静脉曲张破裂出血的费用效果, 为临床选择合理、经济、有效的治疗方案提供依据。

参 考 文 献

- 1 李兆申. 上消化道出血的治疗. 见: 许国铭, 李石, 主编. 现代消化病学. 北京: 人民军医出版社, 1999. 403-413.
- 2 Freitas DS, Sofia C, Pontes JM, et al. Octreotide in acute bleeding esophageal varices: a prospective randomized study. *Hepatogastroenterology*, 2000, 47: 1310-1314.
- 3 Altintas E, Sezgin O, Kacar S, et al. Esophageal variceal ligation for acute variceal bleeding: results of three years' follow-up. *Turk J Gastroenterol*, 2004, 15: 27-33.
- 4 李兆申, 叶萍, 许国铭. 奥曲肽和垂体后叶素治疗食管胃底静脉曲张出血的比较. *新消化病学杂志*, 1997, 5: 233-234.
- 5 IG Holt R, McGregor AM. Cirrhosis and variceal bleeding. In: *Somatostatin—from basic science to clinical application*. Hongkong, Excerpta Media, 1997. 60-70.
- 6 Jalan R, Hayes PC. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut*, 2000, 46: iii1-iii5.
- 7 朱雅琪, 张沛怡. 肝硬化并门静脉高压及食管-胃静脉曲张的治疗进展. *中华肝脏病杂志*, 2004, 12: 507-509.
- 8 Schepis F, Camma C, Niceforo D, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology*, 2001, 33: 333-338.
- 9 吴云林. 食管静脉曲张出血硬化剂和皮圈结扎止血治疗. *中华消化杂志*, 1997, 17: 44-45.
- 10 D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, et al. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a cochrane meta-analysis. *Gastroenterology*, 2003, 124: 1277-1291.
- 11 Lo GH, Chen WC, Chen MH, et al. Actively bleeding esophageal varices at endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2004, 60: 714-720.
- 12 Gross M, Schiemann U, Muhlhofer A, et al. Meta-analysis: efficacy of therapeutic regimens in ongoing variceal bleeding. *Endoscopy*, 2001, 33: 737-746.
- 13 李晓波, 戈之铮. 消化内镜诊治的并发症. 见: 萧树东, 主编. 消化内科专题讲座. 郑州: 郑州大学出版社, 2005. 379-388.
- 14 Banares R, Albillos A, Rincon S. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*, 2002, 35: 609-615.
- 15 李楠, 顾凯华, 池春, 等. 内镜套扎术联合奥曲肽、垂体后叶素急诊治疗食管静脉曲张破裂出血. *中华消化内镜杂志*, 2002, 19: 178-179.
- 16 Sorbi D, Gostout CJ, Peura D, et al. An assessment of the management of acute bleeding varices: a multicenter prospective member-based study. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98: 2424-2434.

(收稿日期: 2005-10-13)

(本文编辑: 张林东)