

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.04.024

利湿补气汤治疗母婴 ABO 溶血病成本-效果分析*

李 樊¹, 王文华^{1△}, 蔡馥蔚², 蒋峻峰¹

(1. 重庆市大足区人民医院, 重庆 402360; 2. 重庆市大足区第二人民医院, 重庆 402360)

摘要:目的 探讨利湿补气汤治疗母婴 ABO 溶血病的效果, 并进行成本-效果分析。方法 选取医院妇产科 2016 年 7 月至 2018 年 7 月收治的母婴 ABO 血型不合孕妇 64 例, 按随机数字表法分为对照组(31 例, 给予茵栀黄口服液治疗)和观察组(33 例, 给予利湿补气汤治疗), 均治疗 30 d。结果 观察组总有效率为 90.90%, 显著高于对照组的 77.42% ($P < 0.05$); 两组患者治疗后的 CD_{3+} 和 CD_{8+} 水平明显升高, CD_{4+} 和 CD_{4+}/CD_{8+} 水平明显降低, 且观察组明显优于对照组 ($P < 0.05$); 观察组患者孕期并发症发生率为 12.12%, 明显低于对照组的 35.48%; 观察组新生儿病理性黄疸发生率为 6.06%, 明显低于对照组的 22.58% ($P < 0.05$); 观察组治疗平均费用明显低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组成本-效果增量比为 245.49, 敏感度分析结果(220.94)与之基本一致。结论 利湿补气汤治疗母婴 ABO 溶血病疗效确切, 可改善孕妇免疫功能, 降低新生儿病理性黄疸及孕期并发症发生率, 经济学效益较高。

关键词:利湿补气汤; ABO 溶血; 安全性; 母婴疾病; 免疫功能; 成本-效果分析

中图分类号: R956

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)04-0072-03

Cost-Effectiveness Analysis of Lishi Buqi Decoction in Treating Pregnant Women with ABO Hemolytic Disease

LI Fan¹, WANG Wenhua¹, CAI Fuwei², JIANG Junfeng¹

(1. Dazu District People's Hospital, Chongqing, China 402360; 2. The Second People's Hospital of Chongqing Dazu country area, Chongqing, China 402360)

Abstract: Objective To explore the efficacy and safety of Lishi Buqi Decoction in pregnant women with ABO hemolytic disease and conduct cost-effectiveness analysis. **Methods** Sixty-four pregnant women with maternal and infant ABO blood group incompatibility were selected from the hospital's obstetrics and gynecology department from July 2016 to July 2018. They were divided into the control group(31 cases, treated with Yinzhihuang Oral Liquid) and the observation group(33 cases, treated with Lishi Buqi Decoction). Both groups were treated for 30 d. **Results** The total effective rate in the observation group was 90.90%, which was significantly higher than 77.42% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD_{3+} and CD_{8+} were significantly increased in the two groups, while CD_{4+} and CD_{4+}/CD_{8+} were significantly lower; the levels of CD_{3+} and CD_{8+} in the observation group were higher than those in the control group, whereas the CD_{4+} , CD_{4+}/CD_{8+} levels were lower than the control group, and the observation group was significantly better than the control group ($P < 0.05$). The incidence of complications during pregnancy in the observation group was 12.12%, which was significantly lower than 35.48% in the control group; the incidence of jaundice was 6.06%, which was significantly lower than 22.58% in the control group ($P < 0.05$). The average treatment cost in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The observed component cost-effectiveness increment ratio was 245.49, and the sensitivity analysis result(220.94) was basically the same. **Conclusion** Lishi Buqi Decoction is effective in treating maternal and infant ABO hemolytic disease, which can improve the immune function of pregnant women, reduce the incidence of neonatal pathological jaundice and complications during pregnancy, and has high economic benefits.

Key words: Lishi Buqi Decoction; ABO hemolysis; safety; maternal and infant diseases; immune function; cost-effectiveness analysis

新生儿溶血病是指孕妇与胎儿血型不合, 孕妇的血型抗体通过胎盘进入胎儿循环后, 引起胎儿红细胞破坏发生的免疫性疾病, 以 ABO 溶血病较多见^[1]。约 20% 的 ABO 血型不合者可发生溶血反应, 母亲为 O 型血, 胎儿为 A 型或 B 型血的溶血发生率更高^[2]。ABO 溶血可发生于胎儿期和新生儿早期, 可造成妊娠期孕妇流产、早产等, 严重的 ABO 溶血可导致胎儿畸形、死胎、新生儿胆红素脑病等, 对孕妇及胎儿或新生儿健康带来严重危

害^[3-4]。目前临床防治 ABO 溶血暂无特异性药物, 一般采用维生素 C、茵栀黄口服液进行预防, 或对已发生溶血的新生儿进行对症治疗, 包括蓝光疗法、换血疗法等, 后者会给患儿家属带来沉重的经济负担^[5-6]。传统中医认为, ABO 溶血病多与孕妇妊娠期间素体虚弱, 加之遭受湿热毒邪侵害, 导致气滞血瘀、阴血亏损有关^[7]。利湿补气汤有清热祛湿、养阴补气功效, 对 ABO 溶血病可能有一定预防作用。本研究中观察了利湿补气汤对母婴

*基金项目: 重庆市大足区科技计划项目 [DZKJ, 2015ACC1037]。

第一作者: 李樊, 女, 大学本科, 医师, 主要从事临床输血科工作, (电子信箱) 63663077@qq.com。

△通信作者: 王文华, 男, 大学本科, 副主任药师, 主治医师(中医)、执业药师(中、西药), 研究方向为临床中药学, (电子信箱) 1536206899@qq.com。

ABO 溶血病的临床疗效并进行成本-效果分析,以期为该病的治疗提供新思路。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《新生儿母婴血型不合溶血病》^[8]中的诊断标准,血清 ABO 血型抗体效价 $\geq 1:64$;B 超检查未见胎儿发育异常;近 1 个月内无其他中药服用史。本研究经医院医学伦理委员会审核并通过,患者签署知情同意书。

排除标准:严重心、肝、肾疾病;其他妊娠疾病;精神障碍;依从性较差,不愿配合治疗。

病例选择与分组:选取医院妇产科 2016 年 7 月至 2018 年 7 月收治的母婴 ABO 血型不合孕妇 64 例,随机分为两组。对照组患者 31 例,年龄 22~31 岁,平均 (26.37 ± 1.42) 岁;孕周 17~30 周,平均 (23.24 ± 2.63) 周。观察组患者 33 例,年龄 20~34 岁,平均 (25.82 ± 1.47) 岁;孕周 18~28 周,平均 (22.68 ± 2.57) 周。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

对照组患者予茵栀黄口服液(北京华润高科天然药物有限公司,国药准字 Z11020607,规格为每支 10 mL)口服,每日 3 次,每次 10 mL。观察组患者予利湿补气汤(组方:蒲公英 30 g,当归 20 g,栀子 10 g,制大黄、黄芩、甘草各 6 g。热重者加黄芩、青蒿;湿重者加白术;气滞血瘀者加陈皮、当归、益母草;寒湿阻滞者,去栀子、黄芩,加熟附子、党参;脾肾亏虚者加杜仲、菟丝子),每日 1 剂,分早晚服用。两组患者治疗 30 d 后均复查抗体效价,若抗体效价降至 1:32 及以下可停药,若抗体效价无变化则继续服用,直至抗体效价降低或分娩。

1.3 观察指标及疗效判定标准

分别于治疗前后取患者清晨空腹静脉血各 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min 取血清,采用盐水凝集法检测孕妇血清抗 A 或抗 B 抗体效价^[9]。显效:症状消失,抗体效价下降 2~3 个极差;有效:症状改善,效价下降 1 个极差;无效:抗体效价未降低,甚至出现上升。总有效=显效+有效。同时检测 CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ 水平,试剂购自上海汇中细胞生物科技有限公司,具体操作按说明书进行。观察两组患者孕期并发症及分娩时溶血病的发生情况,同时记录不良反应发生情况。比较两组治疗方式的总成本(住院期间所产生的药物、诊疗、检查、护理、床位费等),并进行成本(C)-效果(E)分析。成本-效果比(C/E)=总成本/总有效率,成本-效果增量比 $\Delta C/\Delta E$ =成本差值/效果差值。敏感度分析采用药品价格基线值同时降低 10%,效果敏感度分析范围采用

效用基线值同时降低 10% 进行计算。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 1 至表 5。观察组新生儿病理性黄疸发生率为 6.06%,显著低于对照组的 22.58% ($P < 0.05$)。

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=33$)	17(51.52)	13(39.39)	3(9.09)	30(90.90)*
对照组($n=31$)	12(38.71)	12(38.71)	7(22.58)	24(77.42)

注:与对照组比较, $\chi^2=4.172$, $*P=0.041 < 0.05$ 。

表 2 两组患者免疫功能指标水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	时间	CD_3^+ (个/ μ L)	CD_4^+ (个/ μ L)	CD_8^+ (个/ μ L)	CD_4^+/CD_8^+
观察组($n=33$)	治疗前	1 421.12 $\pm$ 152.34	854.32 $\pm$ 106.42	534.34 $\pm$ 53.41	1.56 $\pm$ 0.28
	治疗后	1 678.26 $\pm$ 164.75**	734.34 $\pm$ 65.37**	608.34 $\pm$ 98.42**	1.21 $\pm$ 0.22**
对照组($n=31$)	治疗前	1 468.15 $\pm$ 148.35	848.63 $\pm$ 96.47	557.34 $\pm$ 55.36	1.53 $\pm$ 0.31
	治疗后	1 509.31 $\pm$ 136.15*	800.14 $\pm$ 84.35*	590.34 $\pm$ 59.34*	1.39 $\pm$ 0.27*

注:与本组治疗前比较, $*P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $**P < 0.05$ 。

表 3 两组患者孕期并发症发生情况比较[例(%)]

组别	妊娠时限异常	胎儿宫内发育异常	胎儿宫内窘迫	合计
观察组($n=33$)	2(6.06)	1(3.03)	1(3.03)	4(12.12)*
对照组($n=31$)	5(16.13)	2(6.45)	4(12.90)	11(35.48)

注:与对照组比较, $\chi^2=4.862$, $*P=0.026 < 0.05$ 。

表 4 两组治疗方式成本-效果比较

组别	C(元)	E(%)	C/E	$\Delta C/\Delta E$
观察组($n=33$)	8 265.43	90.90	90.93	245.49
对照组($n=31$)	11 574.66	77.42	149.50	

表 5 敏感度分析

组别	C(元)	E(%)	C/E	$\Delta C/\Delta E$
观察组($n=33$)	7 438.89	90.90	81.84	220.94
对照组($n=31$)	10 417.19	77.42	134.55	

3 讨论

ABO 血型不合是我国新生儿溶血病发生的主要原因,我国约 96% 的新生儿溶血病由母婴 ABO 血型不合引起^[10]。母体血型多为 O 型,具有免疫性抗 A 或抗 B 抗体;胎儿血型多为 A 型或 B 型,A 型以 A_1 及 A_2 型较常见^[11]。免疫性抗 A 或抗 B 抗体免疫球蛋白 G(IgG)可通过胎盘进入胎儿体内,附着于胎儿相应红细胞膜上,与其抗原发生免疫反应而溶血^[12]。有研究表明,ABO 血型不合发生率约为 30%,发病率为 20%,其中 5% 的症状较轻,表现为早产、新生儿轻度黄疸等,重者可导致死

产及新生儿水肿、核黄疸等,对孕产妇及新生儿造成严重危害,因此早期降低母体抗体效价,及时干预 ABO 母婴血型不合,可有效降低妊娠风险及新生儿溶血症的发生率^[13]。西医一般以补充葡萄糖、维生素,宫内输血,血浆置换等手段防治溶血,费用较高^[14]。

根据溶血病可产生流产、死胎、新生儿黄疸等临床表现,传统中医将其归于“黄疸”“堕胎”“胎黄”等范畴^[15]。《医宗金鉴》云:“胎黄者,体面目皆黄,其色如金,乃孕妇湿太盛,小儿在胎受母热毒,故生则有是证也,法当渗湿清热,须分轻重治之。”《诸病源候论》云:“小儿在胎,其母脏气有热,熏蒸于胎,致生下小儿体皆黄。”《医宗金鉴·卷五十四·黄疸门》记载:“阴黄者,乃脾湿、肾寒,两虚而成,此最为危候。温脾去黄,以理中汤加茵陈主之;温肾去黄,以茵陈四逆汤主之。”该病多因母体素体不足,脾肾虚损,加之湿热邪毒入侵,导致胞宫湿热蕴结,气滞血瘀,损伤冲任,导致滑胎、死产、新生儿病理性黄疸等发生,治疗原则应以清热利湿、养阴补气为主^[16]。

本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组,孕期并发症总发生率及新生儿病理性黄疸发生率显著低于对照组;治疗后两组患者的 CD_3^+ 和 CD_8^+ 水平均明显升高, CD_4^+ 和 CD_4^+/CD_8^+ 均明显降低,且观察组明显优于对照组 ($P < 0.05$)。表明利湿补气汤在降低母体抗体效价上疗效确切,可提升患者自身免疫力,进一步减少妊娠期并发症的发生,减少妊娠不良结局,有效预防新生儿溶血病的发生。利湿补气汤方中,蒲公英、当归为君药,清热利湿;黄芩、栀子为臣药,清热解毒,止血安胎;大黄、当归、丹参、白芍为佐药,补血敛阴,活血通瘀;炙甘草、大枣为使药,益气养阴,补血生津。诸药合用,共奏补气安胎、清热祛湿之效^[17]。

成本-效果分析可以帮助临床医师制订合理的治疗方案,在降低成本的同时使药品得到安全合理地应用,有助于提高效果费用比^[18]。本研究中,观察组治疗总平均成本及成本-效果比均明显低于对照组,敏感度分析结果显示,即使药价在治疗期间降低 10%,其余参数不变的条件下,对照组花费仍高于观察组,且两组治疗方法均无明显不良反应出现,表明了观察组所用利湿补气汤治疗方案所产生的成本较低,且较安全可靠,采用此方案对 ABO 溶血病进行防治,患者接受度更高。

综上所述,利湿补气汤治疗母婴 ABO 溶血病疗效确切,可改善孕妇免疫功能,降低新生儿病理性黄疸发生率及孕期并发症发生率,经济学效益较高。

参考文献:

[1] 刁雪芹,李小飞,吕红娟,等. 抗-E、c 和抗-S 引起的新生儿溶血 1 例[J]. 中国输血杂志,2016,29(10):1184-1186.

- [2] 阳志勇,孙涛. 抗体筛查在门诊产科常规检测中预防 HDN 的应用价值——附 1 例抗-M 引起的新生儿溶血病[J]. 中国免疫学杂志,2017,33(2):278-279.
- [3] CHRISTENSEN RD, BAER VL, MACQUEEN BC, et al. ABO hemolytic disease of the fetus and newborn: thirteen years of data after implementing a universal bilirubin screening and management program[J]. Journal of Perinatology, 2018, 38(5): 517-525.
- [4] 王晓娇,王亚娟,邵芳,等. 新生儿黄疸换血疗法对新生儿内环境的影响[J]. 首都医科大学学报,2016,37(2):136-140.
- [5] 焦琴,李娜,杨世明,等. 4178 例 O 型血孕妇血清 IgG 型抗 A(B) 抗体效价检测的分析[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(1): 89-91.
- [6] BRANCH DR, HELLBERG Å, BRUGGEMAN CW, et al. ABO Zygosity, but not Secretor or Fc Receptor Status, is a Significant Risk Factor for IVIG-Associated Hemolysis[J]. Blood, 2018, 131(7): 79-80.
- [7] 屠佑堂. 中医经典诊疗方法[M]. 武汉:湖北科学技术出版社, 2015:78-79.
- [8] 金汉珍,樊绍曾. 新生儿母婴血型不合溶血病[M]. 上海:上海科学技术出版社,1981:22-23.
- [9] 王淑玉. 实用妇产科诊疗规范[M]. 南京:江苏科学技术出版社,2003:215-216.
- [10] 叶海辉,黄洪海,王晓霖,等. 孕妇 IgG 效价与不同血型新生儿溶血并发症的相关性分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(5): 1532-1536.
- [11] 郭莹莹,霍姿含,王震,等. 1350 例新生儿溶血三项试验的血清学检测分析[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(9): 1357-1359.
- [12] 毛中华,王维娜,邢志勇,等. 新生儿溶血病与 O 型孕妇血清 IgG 抗体的相关性分析[J]. 中国输血杂志, 2016, 29(5): 503-504.
- [13] NICKEL RS, QAYED M, WORTHINGTONWHITE D, et al. In-fusion hemolysis after pediatric major ABO-mismatched bone marrow transplant: Comparison of two red blood cell depletion techniques[J]. Pediatric Blood & Cancer, 2018, 65(3): 26.
- [14] BHUTANI VK, SRINIVAS S, CASTILLO CUADRADO ME, et al. Identification of neonatal hemolysis: an approach to pre-discharge management of neonatal hyperbilirubinemia[J]. Acta Paediatrica, 2016, 105(5): 3579.
- [15] 缪频,朱桂莲. 中药治疗 ABO 溶血临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2016, 13(3): 757-759.
- [16] 陈爱萍,李志飞. 茵栀黄口服液、丹参注射液联合蓝光照射治疗新生儿 ABO 溶血性黄疸的临床疗效分析[J]. 中华中医药学刊, 2017, 14(6): 244-246.
- [17] 李雅君,程嘉艺,樊华. 纳豆+补气活血方药对气虚血瘀大鼠模型表征和组织血流量影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(1): 58-61.
- [18] 王然然,王斌. 基于患者个体水平数据成本效果分析的主要问题和方法[J]. 中国卫生政策研究, 2017, 10(10): 80-85.

(收稿日期:2019-07-22)