

· 编译 ·

营养支持的成本-效果

程庚哲 林东来 许静涌 王艳 王超 蒋朱明

1 营养风险和疾病相关性营养不良的发病率

上世纪 70 年代发表的几项研究首次指出了“疾病相关性营养不良” (disease-related malnutrition, DRM) 这个从未被关注的临床问题。此后有很多基于不同患者群体、不同基础疾病及不同年龄组成的营养不良发病率的调查研究相继发表。总体来看, 营养风险和 DRM 的已发表研究涉及呼吸内科、心脏内科、普外科、骨科、神经内科、老年精神科、肿瘤科及儿科等多个科室。许多对患者住院全过程进行随访观察的研究已经证实, 入院时即存在营养不良的患者在住院期间存在较高的营养状况恶化的风险。利用人体测量标准, 在英国已发现恶性疾病、慢性非恶性疾病和手术出院后的 DRM 发病率约为 10%。不同患者群体的门诊预约中也记录了不同的营养不良发生率。在美国利用不同测量标准对敬老院老年人进行的研究发现营养不足的发生率在 10% ~ 85% 之间。

2 营养风险和疾病相关性营养不良的病因

主要病因大致可分为 3 类: (1) 摄入不足 (如厌食、恶心呕吐、术前禁食、口腔炎等导致的进食疼痛、各种原因引起的吞咽困难等); (2) 消化不良 (消化酶分泌不足、肠道疾病所致吸收障碍及肠道功能丧失等); (3) 代谢改变 (肿瘤、创伤、感染等疾病导致的营养素转运和使用障碍, 器官功能不全导致的代谢改变, 如肾功能不全、肝功能不全等)。每个患者常存在 1 个以上致病因素。财政和社会心理因素也起着重要作用, 其中也包括住院本身的影响。

3 对临床结局的影响

营养不良与生长发育迟缓、功能储备下降、肠道结构和功能破坏、创面愈合缓慢及抗褥疮能力下降均有相关性。这些结果均可导致并发症发生和不良的临床结局 (如发病率和死亡率), 进而对住院时间 (length of stay, LOS)、恢复期和成本消耗也产生很大影响。很多研究已经证实术前体重减轻与各种外科手术后发病率和/或死亡率增加有关。未手术患者中也发现了类似结果。其中许多研究和其他相关研究也指出了营养不良风险和营养不良的发生与 LOS 之间的相关性。LOS 受很多非营养因素影响, 因此作为研究指标经常被误用, 但可以综合反映创伤愈合差、感染和功能状态不良等临床情况, 并且与成本估算相关。

4 营养干预的临床受益

食物强化 (即在正常饮食基础上添加额外能量和/或蛋白质) 可增加能量和/或蛋白摄取。尽管如此, 许多患者不能通过经口膳食来满足能量需求。对于这些患者就需要采用经口补充 (摄取进食 oral nutrition supplement, ONS)、鼻胃管喂养、全肠内营养 (total enteral nutrition, TEN) 或肠外营养 (parenteral nutrition, PN)。

4.1 经口补充及营养制剂补充

近年的系统性综述显示, 正常进食之外的 ONS 可增加蛋白质和能量摄取, 维持和改善营养指标。也有研究报道免疫和肌肉功能得到改善, 但并非所有病例都是如此。有几项对比正常饮食和正常饮食添加 ONS 的前瞻性随机对照研究取得了较为一致的发现: 对股骨颈骨折的老年人进行的研究中, ONS 组的平均住院日明显少于正常饮食组 ($P < 0.02$); 两项针对大、中胃肠道手术患者的研究也得到了类似结果, 但差异没有统计学意义, 而在这两项研究中, ONS 组的并发症发生率明显下降 ($P < 0.02$ 和 $P < 0.05$); 在合并营养不良的头颈部肿瘤患者群中的对比也有类似结果。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2011.05.018

作者单位: 138001 吉林, 松原市中心医院消化内科 (程庚哲), 普外科 (林东来), 营养科 (王超); 100730 北京医院普通外科 (许静涌); 100191 北京大学护理学院 (王艳); 100730 中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院基本外科 肠外肠内营养科 (蒋朱明)

通信作者: 蒋朱明, E-mail: jiangzhuming@gmail.com

4.2 辅助性鼻肠管肠内营养

许多患者通过正常饮食仅能够满足部分摄入要求,需要通过肠内营养 (enteral nutrition, EN) 补充才能达到目标要求。对于有一定活动能力的患者,夜间 EN 很有价值,可以避免输入泵对活动的限制。有研究表明,对有各种潜在病因的营养不良患者采用夜间 EN,可改善多项营养参数。这种方法的临床价值在营养不良的股骨颈骨折女性患者中已被证实。

4.3 全肠内营养

不能进食的患者很可能需要数周、数月甚至数年的长期 TEN。对于这些患者,营养支持可挽救生命。这种营养支持的目的是延长生命,改善生活质量 (quality of life, QOL), 维持或改善儿童的生长发育。许多患者都会在院外接受 EN, 包括在家中或其他长期居住地。家庭营养支持可以使患者更自然地融入家庭生活, 具有社会和情感两方面的收益。

胃造口 EN 是长期 EN 的优选方法, 但经皮内镜下胃造口 (percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG) 的中位生存期有限, 操作相关并发症虽然很轻微, 但有时很难处理。尽管营养支持小组的经验起着重要作用, 但进行 PEG 的指征仍需进一步规范。这些都会对营养支持的成本-效果产生重要影响。

有些患者短期内不能进食 (2~10 d), 由此产生了营养支持的一个灰色地带, 即对此类患者是否进行营养支持, 如果进行应当选择什么途径、什么营养构成方案、多长时间。有研究者认为, 没有营养不良的常规手术患者可“抵抗”术后营养缺乏达 7 d 之久。但人们逐渐意识到经口摄入不足可能不利于结局。有研究显示进行 EN 前的饥饿时间与死亡率、EN 的延误时间与总并发症和 LOS 之间可能存在相关性。此外, 在人体测量学的营养指标出现显著异常之前, 食物摄入减少可能已经造成肌肉功能不足和伤口愈合不良。恢复正常饮食后, 这种营养不足的状况会迅速得到纠正。

关于围手术期短期营养支持的价值, 有些研究认为与延迟营养支持相比, 早期 EN 可减少感染发生、改善伤口愈合、改善氮储备。然而, 最近研究不支持术后早期常规应用 EN, 并且表示需要进一步研究来确定哪些患者可能受益, 哪些不会受益。

另外一个有争议的领域是对于先前认为不能耐受 EN 的患者 (如危重症患者) 是否采用肠道途径进行营养支持。对危重症患者进行营养支持是将分

解代谢损失降至最低的有效方法, 且有助于减少对机体储备的影响。EN 较容易耐受, 在创伤等危重症患者中, EN 与 PN 相比可减少感染并发症的发生。也有观点认为 EN 只是比 PN 损伤小。目前在开发的新 PN 制剂希望改善代谢, 缩短住院时间, 改善生存率和成本等结局 (outcome) 指标。

4.4 肠外营养

胃肠道功能衰竭是 PN 指征, 这时胃肠道功能已经不能满足最基本的消化吸收需求。对有些病例能够少量给予 EN, 但有时需要联合应用 EN 和 PN。PN 可维持或改善营养状态及机体功能指标。很多胃肠道衰竭患者需要长期甚至终生 PN。在这种病例中, 一般要通过中心静脉导管将 PN 输入上腔静脉或其分支。如果预计营养支持时间在 6 个月以上, 就需要家庭护理。相比其他生命支持技术, 这种模式更能节约成本。几组大规模家庭 PN 调查结果显示, 患者总体生存质量良好, 但仍有改善的余地。儿童表现为正常或快速生长、在学校发展与出勤良好; 而成年人则多数能够完成全职工作。PN 的相关死亡率很低, 随着应用经验增加和营养支持小组的参与, 并发症 (主要是脓毒血症、血栓形成和机械问题) 的发病率也有所下降。

肠道功能衰竭或肠道功能不全可能短期出现, 需要 1~2 周营养支持, 此时优先选择肘窝附近或肘窝以下外周静脉输注。在围手术期, PN 可使多数严重消耗患者并发症减少, 但在相对较轻的患者中, PN 相关的风险会掩盖营养支持的潜在优势。事实上, 在对比围手术期 EN 和 PN 的研究中, 大部分患者可能已经进行了 EN, 得出两种支持方式无明显差异的结论也就不足为奇。

5 营养不良的经济影响

少有研究探讨不良临床结局和 LOS 增加对住院成本的影响, 而针对营养不良的研究显示了对成本的影响。回顾性和前瞻性研究均发现合并营养不良的患者平均住院费用和住院成本均明显高于营养状况正常的患者。

营养不良患者也消耗更多的社区资源, 住院率比营养良好的患者高 25%。如果 DRM 确实直接影响住院成本, 则可以认为在社区就存在营养不良的患者入院后的费用会更高。

适当应用营养支持可节约大量成本。在美国, 每一例营养不良患者的 LOS 增加会带来约 5000 美

元的额外费用, 每年成本增幅总计达 180 亿美元。美国医疗系统的营养筛查计划组对 20 种 DRM 诊断相关小组中的疾病进行费用分析后指出, 如果运用适当的营养支持缩短 LOS, 仅 1994 年 1 年就可以降低费用 1.56 亿美元, 1996 至 2002 年间累计可节约达 130 亿美元。如以机构为单位, 通过营养支持缩短 LOS 平均每年可节约 10 亿美元。英国的估算显示, 若通过营养支持使 10% 的住院患者住院时间减少 5 d, 每年就可节约 2.66 亿英镑。

然而, 这些研究并未深入探讨 DRM 与并发症、LOS、相关成本之间的因果关系, 因此不足以支撑营养支持可改善临床结局、减少住院成本的结论。尽管存在诸多限制, 但仍有必要进行前瞻性随机对照研究来确定对存在 DRM 或 DRM 风险的患者, 营养干预是否能改善临床结局。研究设计如便于系统回顾则更为理想。

6 营养支持是否具有成本有效性

现有数据表明营养风险和 DRM 在住院患者中无疑是一个值得关注的问题, 在社区也逐渐受到重视。各种原因所致经口摄入减少是发生营养不良的重要因素。DRM 与机体功能指标下降、临床结局受损及费用增加有关。在多数情况下, 适当的营养支持能够改善预后, 但尚无资料证明营养支持具有成本有效性。

目前的研究多试图解释营养支持与无营养支持相比对临床结局的改善作用, 如并发症减少带来的额外治疗费用下降、住院时间缩短、恢复加快、社区内护理需求减少、生活质量提高、总治疗成本降低。应考虑建立具有可比性的患者群来探索营养支持降低成本的原因。

除此之外还有其他切入点来研究营养支持的成本, 如不同成分组成、不同喂养途径以及医院与社区营养支持的成本对比。这些研究的基础观点是营养支持有益。因此, 成本比较 (即结局相同情况下的最廉价方式选择)、成本增加是否伴随受益增长等研究变得非常重要。总之, 成本有效性可以定义为“在保证医疗质量的基础上, 财政负担最轻、操作风险最小”。

这些研究议题与营养支持的关系日益密切, 将成本有效性评估与临床研究相结合的观念也日益增强。在探讨此方面研究之前, 需要明确一些卫生经济学术语的含义, 并且厘清研究实践中可能出现的

相关问题。

7 卫生经济学术语

成本确定 (cost-identification) (评估、比较或最小化) 是在不考虑临床结局的情况下确定一种或多种干预的相关成本, 有助于选择更加节约成本的干预措施。

成本-效益分析 (cost-benefit) 将成本投入和产出结合起来, 以货币的形式度量。多采用两种方法: 人力资本法, 以未来患病率和死亡率所带来的利润损失对生存进行评价; 意愿支付法, 根据患者个体为降低疾病或死亡风险而愿意支付的项目对生存进行评价。然而, 对疼痛减轻、功能改善、生存期延长及 QOL 提高等方面进行货币评估有很多困难。此类分析方法的固有缺陷给应用带来了极大困难, 因此很少用于营养支持的经济评价。

成本-效果分析 (cost-effectiveness) 也是将成本投入与产出结合, 但不是将成本与效果均以货币的形式度量, 而是常用临床相关的内容衡量结局, 如功能改善、并发症减少、生存期延长和 QOL 提高等, 以成本和结局的比值表示分析结果, 在国内已开展。

成本-效用分析 (cost-utility) 多用于综合分析不同方面的指标, 尤其是生存期延长和 QOL 提高。以 0 到 1 的数值衡量 QOL, 结合生存期即得出每质量调整生命年 (quality adjusted life year, QALY) 的成本。另一种实用的衡量方式是无症状及中毒评分的质量调整生存期 (quality-adjusted time without symptoms or toxicity scores, Q-TWIST), 多用于评价短期营养支持的效果, 因为在这些研究中生存期可能不是关键指标。尽管如此, 这些评价方式还有很多方法学上的问题。

边际分析 (marginal analysis) 评估增加成本产生的效益增值, 在研究中比成本-效益比更实用。

决策分析 (decision analysis) 以发表的临床研究和成本估计为基础, 以决策树的形式分析变量, 如治疗成本、监护成本、并发症成本、对治疗的良性反应的可能性以及治疗并发症的成本。利用这些基本估计结果, 可计算每个患者的平均治疗成本及成本-效果比。

敏感性分析 (sensitivity analysis) 用于检测在成本-效果、成本-效用和决策分析中, 改变最初假设条件后的变异情况对结果的影响。

8 应用卫生经济学的困难

成本-效果、成本-效用的评估存在很多困难,主要在于评价投入成本和结果,以及临床研究成果应用到日常医疗的可靠性,其中包括以下几类内容:

成本评估方面包括真实成本(住院费用)、贴现率(通货膨胀)、是否包含所有成本、非医疗服务的成本、无形成本、机会成本、不同部门成本的变化以及不同医疗机构、不同国家之间的比较。

结局评估方面包括研究设计[临床随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)或队列研究]、安慰剂选择、终点选择、QOL 评估的双盲基础以及随访时间。

另外,进行卫生经济学评估的研究多基于临床背景,因此,研究的外在效度、发表偏倚以及将临床获益而不是成本获益作为标准,这些都成为应用卫生经济学评价的困难所在。

8.1 成本评估

要对干预措施(如营养配方)的真正成本进行评估相当困难。在中国,患者支付后可由医疗保险系统报销,因此医院出具的账单真实可靠。真实的费用最具相关性,但不同医疗机构、不同国家之间存在差异。评估的困难随着时间推移也会逐渐增加,这就需要考虑通货膨胀因素。一些相关的服务成本也会影响到临床干预产生的成本,应当考虑在内,但是难以评估,如因疾病原因使家庭承担的成本。此外,还应考虑到 EN 的并发症和负面效应,如不适、活动不便、精神影响、活动时间丧失等,这些是无形成本(即无法明确价值的项目)。机会成本也很难评估,这种成本是指放弃的选择中收益最高的项目(包括治疗的直接成本、避免或延缓治疗所减少的成本以及误工的成本)。总之,既然卫生经济学是以福利经济学为基础(即反映整个社会的福利而不只是个人福利),就不能孤立地评价某家医院的资金状况,而是要考虑不同单位之间的成本差异。此外,不可仅仅根据平均成本计算资金节约,因为实际的成本节约只是被评估成本的一小部分,后者包括了总开销、流水成本以及患者治疗获益可能增加的流动成本,而实际工作中的评估不可能包括所有成本。有些对最终结果影响不大的成本是可以排除的(成本的优先化原则),即可以仅考虑那些与观察目标最有关联的成本。无论选择哪种方法,明确研究的前瞻性至关重要。

8.2 结局评估

与可衡量的发病率和/或死亡率减少相比,无形效益(如营养状态、功能和 QOL 改善)对总经济效益的贡献相对较少。虽然对 QOL 的评估日益增加,并且已成为估算 QALY 成本必不可少的项目,但对 QOL 的衡量标准尚未统一。QOL 评估的目的是在身体、功能、精神和社会卫生的主客观改变的基础上对健康进行全面衡量。目前有很多 QOL 评估量表,如 EuroQOL、SF-36、诺丁汉健康量表(Nottingham health profile)、生存质量量表(Quality of Well-Being Scale)和手术患者健康指数(Well-being Index for Surgical Patients),但这些量表都有内在缺点,有些篇幅过长,有些使用范围窄,有些过于笼统,有些存在语言差异,有些评价指标不统一,也有些受到使用方法影响。因此,儿童和成人的 QOL 最佳评估模式尚不明确。在临床实践中,不是所有患者都愿意配合复杂的问卷调查,因此调查表越简洁、越短小、越明确,就越能满足需求。QOL、发病率和死亡率的时间指标是相互关联的,因此必须有足够长的随访时间来衡量结局,当然,该时间范围必须合理、可操作性强、包含结局。效益应是真实出现的,而非理论上的。可以采用替代指标来推断结局,但如果其他研究已经证实真实指标与结局的关系,则应当用真实指标推断。选择适当的对照组对于确定结果效益也很重要。虽然伦理问题和患者的可操作性对于确定最适宜的研究方法起着重要作用,但可以采用队列研究,特殊情况下也可采用 RCT,所有可能性都应进行对比(新的干预与金标准比较、与当前实际比较、与未干预的比较)。

8.3 经济学分析背景下临床研究的适当性

尽管临床研究日益增加,但这些研究的条件是否适合成本-效果或成本-效用评估尚存在争议。营养支持研究可能比药物研究更好进行。基于评估营养支持成本-效果的目的,简单的标准化评价系统着眼于研究患者的满意度,而不仅仅是最佳的解决方案和最便捷的选择,因此受到营养支持医生的欢迎。

9 营养支持成本有效性的证据

许多研究证实营养不良与不良的临床结局有关,并且增加住院成本,因此早期积极的营养支持可作为降低成本的一种方法。但有粗略计算证实膳食指导以及营养制剂支出会增加住院费用。因此,尽管

有许多限制因素,要明确营养支持是否节约成本,最好的办法还是在设计良好的营养干预研究中增加经济学分析。令人遗憾的是,这方面的资料较少。目前发表的研究类型包括成本确认及最小化、回顾性处理并发症成本对比、回顾性总住院费用对比、前瞻性成本-效果研究、成本-效用分析以及决策分析。从内容上来看,多为两种不同营养方式的对比研究。

19 世纪 80 年代的一些经济学分析对比了术前全 PN 与无营养支持,并利用模型评估和推测 PN 的成本及相关并发症的减少,未实际测定 PN 成本。结果表明患者的选择在保证营养支持的成本有效性方面非常重要,但这些研究的质量受到质疑,并且相关结果很难解释。还有一项术前 PN 与无 PN 的前瞻性成本-效果分析显示,虽然已将营养不良高风险的患者的成本增值降至最低,但每个亚组的总成本均未减少。虽然外周途径的成本明显低于中心静脉途径,且 EN 的输注途径及配方的复杂性给临床应用带来许多困难,但 PN 仍是成本最高的营养支持方法,因而很难证实其成本有效性。

研究 EN 和经口补充的成本有效性的资料更少,近年来许多研究开始探讨这一议题。以水做安慰剂的对照研究显示,术后早期 EN 的中位成本降低,但差异无统计学意义。一些利用多种假设方法对膳食补充和营养制剂补充进行的回顾性成本分析证实,与无营养支持相比,膳食补充和营养制剂补充可降低成本。还有许多前瞻性随机对照研究对比了 EN 或膳食补充与无营养支持的成本节约能力。对于股骨颈骨折的老年女性患者,潜在的节约的成本会更高。尽管假设和计算方法会受到质疑,但这些研究的数据有力说明了如果营养支持(EN 和膳食补充)在临床上起到积极作用,它也会同时具有成本有效性。

对于需要长期完全营养支持的患者,有充分的证据表明在社区治疗比在医院治疗成本有效性更高(大概节约 35%)。社区治疗不仅节省了费用,还可以减少就医次数和住院次数、缩短住院时间,改善临床结局,因而具有成本有效性。

未来营养支持的成本有效性研究的挑战在于确定营养支持的最适宜人群,以及寻找可达到临床效果、价格最低的输注途径和制剂。证明营养支持的成本有效性是困难的,但避免不必要的营养支持以及由此带来的并发症则相对容易,营养支持小组在

其中的作用相当重要。

10 结论

营养风险和营养不良在医院病患中普遍存在,摄入减少是重要原因。许多研究显示即使在非营养不良但有营养风险的情况下,营养支持也会获益。这表明经口摄入不足也是不良临床结局的一个危险因素。在某些病例中,严重的创伤或疾病状态可能掩盖营养支持的效果。因此,患者的功能衰竭程度并非评价患者是否能从营养支持中获益的关键。经口摄取不足的程度和创伤的严重程度在治疗决策过程中应当同样重要。

营养支持成本有效性逐渐成为研究热点,但这一术语尚无明确定义,仅常用来说明 EN 比 PN 有价格优势。实际上,在研究中涵盖成本分析非常重要。对营养支持及其并发症相关成本的回顾性分析指出,与无营养支持或不合理营养支持相比,合理的营养支持不仅不增加成本消耗,反而可以减少每个患者的成本支出。然而,由于确认真实成本、明确临床结局及临床研究应用于实践等方面存在问题,真正的成本有效性很难衡量,因此在此领域很少有研究发表。此外,代谢和营养需求的新理念催生了更具特异性的营养制剂,会产生标准制剂所无法企及的额外效果。在这种情况下,成本与结局的研究就更为重要。因此需要制订简洁的成本有效性评估指南,以指导未来的临床研究工作。

11 参考资料

Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment [M]. Wallingford, Oxon: CABI Publishing, 2003.

12 建议阅读

[1] 蒋朱明. 临床肠外与肠内营养 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 3-377

[2] 蒋朱明, 于康, 李海龙. 营养支持对有营养风险患者结局的影响 [J]. 中华临床营养杂志, 2010, 18(5): 263-267.

[3] Nutrition Screening Initiative. The clinical and cost-effectiveness of medical nutrition therapy: evidence and estimates of potential Medicare saving from the use of selected nutrition intervention. Washington DC: KPMG Peat Marwick, 1996.

[4] Potter J, Langhorne P, Roberts M. Routine protein energy supplementation in adults: systematic review [J]. BMJ, 1998, 317(7157):495-901.

[5] Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, et al. Impact of nutritional support on clinical outcome in patients at nutritional risk: a multicenter, prospective cohort study in Baltimore and Beijing teaching hospitals [J]. Nutrition, 2010, 26(11-12):1088-1093.

[6] Kernick DP. Economic evaluation in health: a thumbnail sketch [J]. BMJ, 1998, 16(7145):1663-

1665.

[7] Fayers PM, Hand DJ. Generalisation from phase III clinical trials: survival, quality of life, and health economics [J]. Lancet, 1997, 350(9083):1025-1027.

[8] Twomey PL, Patching SE. Cost-effectiveness of nutritional support. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1985, 9(1):3-10.

(收稿日期: 2011-02-23)

