

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.05.033

肝硬化门脉高压症行 LS 和 OS 术后并发症的 Meta 分析

余伍勇¹, 刘作金²

(1. 重庆市石柱县人民医院普外科 409100; 2. 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010)

摘要:目的 系统评价肝硬化门脉高压症脾功能亢进患者行腹腔镜脾切除术(LS)与开腹脾切除术(OS)术后并发症的比较。方法 检索 PubMed 数据库、Cochrane Library、Embase 数据库、CNKI 及 CBM 数据库,查找 2000~2013 年发表的关于肝硬化门脉高压脾功能亢进患者行 LS 及 OS 术后并发症对比的文献资料,进行 Meta 分析。结果 共纳入 6 篇文献,合计 456 例患者。Meta 分析结果显示,LS 与 OS 在术后出血发生率($OR=0.52, 95\%CI 0.25\sim1.06, P=0.07$)及术后胰瘘发生率($OR=1.09, 95\%CI 0.33\sim3.60, P=0.89$)上差异无统计学意义,但 LS 术后感染率明显低于 OS($OR=0.17, 95\%CI 0.07\sim0.38, P<0.01$),LS 相较 OS 更易发生术后门脉系统血栓($OR=2.14, 95\%CI 1.23\sim3.73, P=0.00$)。结论 LS 与 OS 在术后出血及胰瘘发生率上相同,但 LS 术后感染率低于 OS,术后门脉系统血栓形成风险高于 OS。

关键词:肝硬化;腹腔镜;脾切除术;Meta 分析;并发症

中图分类号:R619

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2015)05-0670-03

Postoperative complications of laparoscopic splenectomy versus open splenectomy for portal hypertension of liver cirrhosis: a Meta analysis

Yu Wuyong¹, Liu Zuojin²

(1. Department of General Surgery, Shizhu People's Hospital, Chongqing 409100, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To systematically evaluate the comparison of postoperative complications of laparoscopic splenectomy(LS) versus open splenectomy(OS) for hypersplenism secondary to portal hypertension of liver cirrhosis. **Methods** Clinical trials, which compared the postoperative complications of LS versus OS for portal hypertension of liver cirrhosis from the PubMed, Cochrane Library, Embase, CNKI and CBM data bases from 2000 to 2013 and the RevMan 5.2 software was used for data analysis. **Results** six trials with 456 patients were included. Meta-analysis showed that there was no significant difference in incidences of postoperative bleeding($OR=0.52, 95\%CI 0.25-1.06, P=0.07$) or pancreatic fistula($OR=1.09, 95\%CI 0.33-3.60, P=0.89$) between LS and OS groups. Incidence of postoperative infection was decreased in LS group compared with OS group($OR=0.17, 95\%CI 0.07-0.38, P<0.01$). However, the incidence of postoperative portal venous thrombosis was increased in LS group compared with OS group($OR=2.14, 95\%CI 1.23-3.73, P=0.00$). **Conclusion** LS and OS own the same incidence of postoperative bleeding and pancreatic fistula. The incidence of postoperative infection was decreased in LS group compared with OS group, meanwhile, LS group was increased compared with OS group on incidence of postoperative portal venous thrombosis.

Key words: liver cirrhosis; laparoscopes; splenectomy; Meta-analysis; complication

腹腔镜脾切除术(laparoscopic splenectomy, LS)开展至今已有 20 余年历史,随着科学技术的日益更新及腹腔镜手术经验的日积月累,LS 现已成为除门脉高压症等巨脾之外的脾切除术金标准^[1]。相较于传统开腹脾切除术(open splenectomy, OS),LS 有诸多优点:(1)切口小,切口感染率及切口疝发生率较低;(2)手术视野开阔,操作空间大,避免损伤毗邻的重要脏器及血管;(3)术后患者疼痛较轻,胃肠功能恢复快,腹腔感染、肠粘连及肠梗阻等并发症发生率低;(4)住院时间明显缩短,而治疗费用并无明显增加。同时 LS 也存在一些局限性:(1)腹腔镜手术大多通过器械操作完成,对术者的操作技术、临床经验及心理素质要求较高,对手术设备及器械依赖性较大,导致很难在经济不发达的基层医院推广实行;(2)对于门脉高压症或患有血液疾病的患者,术中大出血的风险性较大,且一旦发生不易及时采取止血抢救措施,增加了手术的危险性。肝硬化门脉高压症脾功能亢进患者,由于疾病本身导致胃底食管静脉曲张、侧支循环建立、凝血功能下降,全身营养状况差等,患者行脾切除术后易发生各种并发症,常见的有术后感染、术后

出血、胰瘘、门脉系统血栓形成等,但不同术式术后并发症的发生概率各不相同,因此本研究收集相关文献资料,对 LS 与 OS 术后并发症进行 Meta 分析,为临床工作提供最佳的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 初检出相关文献 422 篇,阅读文题和摘要后排除无关文献和重复发表文献,余下 20 篇对全文进行仔细阅读,最终纳入 6 个研究^[2-7]。

1.2 纳入标准

1.2.1 纳入研究类型 纳入文献的研究类型为临床对照试验及队列研究。纳入研究的文献语种限制为符合纳入标准的所有中文及英文文献。

1.2.2 研究对象 术前诊断为肝硬化门脉高压症脾功能亢进,无其他系统疾病,无肝脾恶性肿瘤,既往无上腹部手术史患者。

1.2.3 干预措施 肝硬化门脉高压症脾功能亢进患者行脾切除术,LS 为试验组,OS 为对照组。

表 1 纳入的文献

纳入研究	例数 (LS/OS)	术中失血量 (LS/OS, mL)	脾大 (LS/OS, cm)	术前肝功能	手术时间 (LS/OS, min)
Feldman 等 ^[2] 2008	18/11	163~750/100~863	18~22/18~23	A~B 级	116~145/90~140
Jiang 等 ^[3] 2009	26/26	200±30/420±50	14~21/14~21	A~C 级	235±36/178±47
Wu 等 ^[4] 2009	30/29	119.2±24.2/223.8±209.2	30.0±5.9/21.5±4.9	A~B 级	209.2±0.9/177.6±69.5
Zhou 等 ^[5] 2012	34/29	150.0±146.1/415.5±190.9	23.9±3.9/25.6±3.9	A~C 级	210.2±48.6/180.0±66.2
Zhe 等 ^[6] 2013	80/73	191.2±163.2/241.2±209.2	21.1±5.8/22.4±6.9	A~B 级	254.4±65.2/234.5±68.8
Bai 等 ^[7] 2014	30/70	150±100/300±213	17.3±3.2/18.4±5.1	A~B 级	210±60/175±40

表 2 病例对照研究的质量评价

纳入研究	病例描述充分	病例代表性	对照组的 选择方法	对照描述充分	组间可比性	暴露确定方法	两组间暴露确定方法是否相同	无反应率 相关问题	总分
Feldman 等 ^[2] 2008	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Jiang 等 ^[3] 2009	1	1	1	0	2	1	1	1	8
Wu 等 ^[4] 2012	1	1	1	1	2	1	1	0	8
Zhou 等 ^[5] 2012	1	1	1	0	2	1	1	0	7
Zhe 等 ^[6] 2013	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Bai 等 ^[7] 2014	1	1	1	1	1	1	1	1	8

1.2.4 观察指标 术后并发症包括术后感染、术后出血、胰瘘、门脉系统血栓形成。

1.3 排除标准 (1)观察指标及干预措施与纳入标准不相符的研究;(2)研究对象为非肝硬化门脉高压症脾功能亢进患者;(3)数据资料不完整,无法提取有效数据的研究;(4)文献质量较差者;(5)重复发表的研究。

1.4 检索策略 检索 PubMed 数据库、Cochrane Library、Embase 数据库、CNKI 及 CBM 数据库,查找 2000~2013 年发表的关于肝硬化门脉高压症患者行 LS 及 OS 术后并发症对比的文献资料。文献检索无语种限制,检索方式采用主题词与自由词相结合,英文检索词包括:laparoscopic splenectomy, open splenectomy, liver cirrhosis 等。中文检索词包括:肝硬化、脾功能亢进、腹腔镜脾切除术、开腹脾切除术等。为保证文献查全率,同时查阅已纳入的研究所引用的参考文献,依据相关标准予以纳入或排除。

1.5 资料提取 由两位参评人员依据共同制作的检索策略,分别单独进行文献筛选、质量评价和资料提取,并对所提取的数据进行相互核对,如有分歧处则通过讨论达成共识或征询第三方研究者观点。对纳入的文献质量依据纽卡斯尔-渥太华量表(newcastle-ottawa scale, NOS)进行评价,它由 3 大块共 8 个条目组成,评价内容包括人群选择、可比性、暴露、评价或结局评价。除了可比性为 2 颗星外,其余项目下的每条标准均为 1 颗星,满分为 9 颗星。

1.6 统计学处理 采用系统评价专用软件 RevMan5.2 软件进行统计分析。若连续性变量,则采用加权均数差值(weighted mean difference, WMD)及 95% 可信区间(95% CI)表示,计数资料则采用优势比值(odds ratio, OR)及 95% CI 表示。异质性检验使用 I^2 检验,当 $I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.1$ 时,提示纳入分析的各研究结果间无差异性,采用固定效应模型进行分析;若 $I^2 > 50\%$, $P < 0.1$ 时,提示纳入分析的各研究结果间有异质性,采用随机效应模型进行分析,必要时进行敏感性分析寻找异质性。当出现异质性时,应排除低质量的文献,重新进行 Meta 分析,再与排除前的结果进行比较,了解该文献对合并效

应的影响程度。若排除前后合并结果未发生较大的改变,则提示敏感性低,结果较稳定;反之,说明敏感性较高,该结果的稳定性较低。

2 结 果

2.1 文献检索结果 初检出相关文献 422 篇,阅读文题和摘要后排除无关文献和重复发表文献,余下 20 篇对全文进行仔细阅读,最终纳入 6 个研究^[2-7],最终纳入 6 篇文献均为回顾性研究,共计 456 例患者,其中 LS 组 218 例,OS 组 238 例。见表 1。

2.2 纳入研究的质量评价 依据 NOS 对纳入的每篇文献资料进行质量评价,结果显示纳入研究的得分均在 7 分以上,质量较高,论证度较强,见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 术后感染 异质性检验结果提示纳入的研究无统计学异质性($P=0.96$, $I^2=0$),因而采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果提示两组差异有统计学意义($OR=0.17$, 95% CI 0.07~0.38, $P<0.01$),可认为 LS 组术后感染小于 OS 组。见图 1。

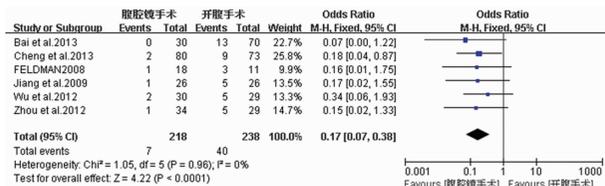


图 1 两种手术术后感染发生率的比较

2.3.2 术后出血 异质性检验结果提示纳入的研究无统计学异质性($P=0.97$, $I^2=0$),因而采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示两组差异无统计学意义($OR=0.52$, 95% CI 0.25~1.06, $P=0.07$),见图 2。

2.3.3 胰瘘 异质性检验结果提示纳入的研究无统计学异质性($P=0.87$, $I^2=0$),因而采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示两组差异无统计学意义($OR=1.09$, 95% CI 0.33~3.60, $P=0.89$),见图 3。

2.3.4 门脉系统血栓 异质性检验结果提示纳入的研究无统计学异质性 ($P=0.96, I^2=0$), 因而采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示两组差异有统计学意义 ($OR=2.14, 95\% CI 1.23\sim 3.73, P=0.00$), 见图 4。

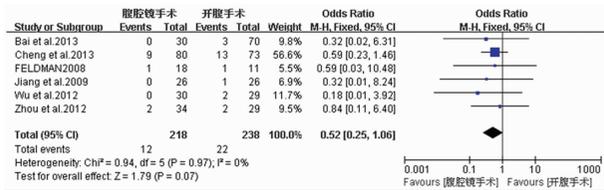


图 2 两种手术后出血发生率的比较

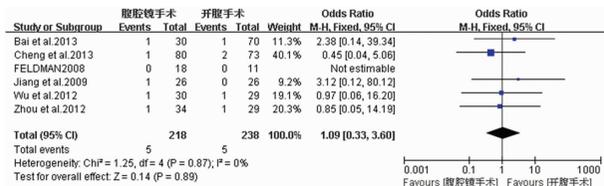


图 3 两种手术后胰瘘发生率的比较

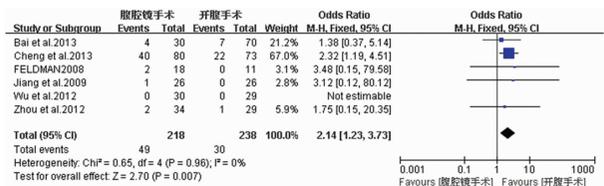


图 4 两种手术后门静脉系统血栓形成发生率的比较

2.4 敏感性分析 将所有结果采用随机效应模型再次分析, 统计学结果均无差异, 本次 Meta 分析的结果稳定性较好。

3 讨论

由于肝硬化门脉高压症的脾脏增大变形, 脾周广泛粘连, 脾门与贲门周围静脉曲张, 血管压力升高, 血管壁脆薄, 因此, LS 是高风险高难度的手术^[8], 肝硬化门静脉高压症一度被认为是 LS 的禁忌证或相对禁忌证^[9]。Cobb 等^[10]通过对 50 例肝硬化门脉高压症患者行腹腔镜手术的回顾性分析, 认为肝硬化并非腹腔镜外科手术的绝对禁忌证。随着临床医师腹腔镜手术的经验积累, 以及手术器械的不断更新发展, 降低了 LS 的难度, 使复杂手术可顺利完成, 大大提高了手术安全性, 但应时刻警惕术后相关并发症, 了解并掌握术后常见并发症的发生概率及治疗原则, 有助于提高手术质量, 改善患者术后恢复情况。根据术后感染分析结果显示 OS 组术后感染率大于 LS 组, 其差异有统计学意义 ($OR=0.17, 95\% CI 0.07\sim 0.38, P<0.01$)。可能由于: (1) OS 损伤和暴露的组织范围远远大于 LS, 增加了患者术后受感染的概率; (2) LS 组患者术后疼痛较轻, 营养状况良好, 机体免疫力恢复较快, 减少感染风险。

LS 组术后出血概率小于 OS 组, 但其差异无统计学意义 ($OR=0.52, 95\% CI 0.25\sim 1.06, P=0.07$)。目前 LS 常用脾蒂处理方法: (1) 内镜切割吻合器 (Endo-GIA) 离断^[11]; (2) 钛夹钳闭血管后离断。这些不同的处理方法随着医疗器械的不断更新, 减少了术中及术后易出血的问题^[12], 其次, LS 操作过程中解剖分离组织的范围、对机体的损失程度等因素均较 OS 组小, 术中渗血量故而较少, 所以术后出血风险降低。此外, 更有研究表明^[13], 术前选择性脾血管栓塞, 有助于减少术中及术后出血风险。

两组术式术后胰瘘分析结果显示其差异无统计学意义 ($OR=1.09, 95\% CI 0.33\sim 3.60, P=0.89$)。LS 术中由于腹

腔镜的放大作用, 可获得更好的手术视野, 清晰暴露操作部位及邻近的组织脏器, 对脾蒂进行精细解剖, 靠近脾脏仔细结扎血管, 避免了损伤胰体尾, 减少术后胰瘘及胰腺炎发生的可能性。然而 LS 术中借助器械操作, 相较于 OS 灵活性差, 缺乏手感, 加之锐性器械对脏器损伤的风险较大, 因此也增加了 LS 术中误伤胰腺的概率。综合以上因素故认为 LS 与 OS 术后胰瘘风险相同。

分析结果显示 OS 术后门脉血栓形成概率明显小于 LS, 其差异具有统计学意义 ($OR=2.14, 95\% CI 1.23\sim 3.73, P=0.00$)。由于 LS 术中气腹高压环境, 并且手术时间较长, 阻碍了门脉系统的血流, 使得血液淤积, 血流滞慢, 增加患者术后血栓形成的危险性^[14-15]。腹腔镜手术常对脾蒂行闭合器切割, 用钛夹钳闭血管, 对血管内膜造成机械损伤, 导致胶原纤维暴露, 凝血系统激活, 更易促进术后血栓的形成。目前的研究一般认为腹腔镜手术会使人术后处于血液高凝状态, Vecchio 等^[16]报道称腹腔镜手术可以诱导凝血活性, 血小板活化。患者术后凝血系统激活, 血液处于高凝状态, 加之脾切除术后血小板的快速反弹升高, 故而易发生血栓形成。门脉血栓一旦发现形成, 将带来严重后果, 因此临床上可采用物理方法及药物治疗来预防血栓形成。嘱患者尽早下床活动或在床上翻动, 多做深呼吸和咳嗽, 每日行肢体气压治疗, 必要时采用低分子肝素、华法林、阿司匹林等药物防治血栓形成。

综上所述, 本研究比较 LS 与 OS 常见并发症的发生概率, 两组在术后胰瘘危险性上相同, 但 LS 术后感染率明显低于 OS, LS 发生术后门脉系统血栓的风险性较 OS 大。术后出血发生率方面, 有 LS 低于 OS 的趋向, 但无统计学意义, 有待更深入的研究。然而, 本研究同时存在一定的局限性, 例如缺乏随机对照试验研究, 样本量偏少, 可能存在相关偏倚。因此, 需谨慎采纳本分析结果, 在今后有待更深入及高质量的研究, 为临床工作提供更确切的循证医学证据。

参考文献:

- [1] Smith L, Luna G, Merg AR, et al. Laparoscopic splenectomy for treatment of splenomegaly[J]. Am J Surg, 2004, 187(7):618-620.
- [2] Feldman LS, Demyttenaere SV, Polyhronopoulos GN, et al. Refining the selection criteria for laparoscopic versus open splenectomy for splenomegaly[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech, 2008, 18(1):13-19.
- [3] Jiang XZ, Zhao SY, Luo H, et al. Laparoscopic and open splenectomy and azygoportal disconnection for portal hypertension[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(27):3421-3425.
- [4] Wu Z, Zhou J, Pankaj P, et al. Comparative treatment and literature review for laparoscopic splenectomy alone versus preoperative splenic artery embolization splenectomy [J]. Surg Endosc, 2012, 26(10):2758-2766.
- [5] Zhou J, Wu Z, Pankaj P, et al. Long-term postoperative outcomes of hypersplenism: laparoscopic versus open splenectomy secondary to liver cirrhosis [J]. Surg Endosc, 2012, 26(12):3391-3400.
- [6] Zhe C, Jian L, Jian C, et al. Laparoscopic versus open splenectomy and esophagogastric devascularization for bleeding varices or severe hypersplenism: (下转第 675 页)

较 A/H 具有明显优势,而且不良反应发生率也较低。所以,以氢氯噻嗪为基础的联合用药应首选缬沙坦。

本研究还显示,A/H 对诊室血压的降低值及控制率,与 V/H 相比无显著性差异。诊室血压为白天安静状态下某时间点测得的血压值,由于研究方案的欠缺,受检测者、受检者、检测环境等主、客观因素的影响较大。24 h 动态血压受主、客观因素影响较小,比诊室血压有更好的重复性,其判断疗效的准确性高于诊室血压^[11],并且 24 h 动态血压比诊室血压与心血管事件发生的关系更为密切^[12]。因此,不能仅凭血压控制率无差异,就认定 A/H 与 V/H 对于原发性高血压具有同等疗效。

本研究存在一定的不足。纳入研究 RCTs 的试验周期较短,缺乏远期结局指标如心脑血管事件的观测。因此,需要纳入随访时间更长且以临床事件为主要结局指标的随机对照试验作进一步评价。

参考文献:

- [1] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华高血压杂志, 2011,19(8):701-743.
- [2] 刘廷容,唐金国,杨海燕. 3 种方案治疗老年单纯收缩期高血压疗效比较[J]. 蚌埠医学院学报, 2013, 38(3): 309-310.
- [3] 张芳芳,曹西军,李巧玲. 氨氯地平、缬沙坦及氢氯噻嗪三联用药在高血压患者中的疗效分析[J]. 陕西医学杂志, 2010,39(6):711-714.
- [4] Wright JTJ, Lacourciere Y, Samuel R, et al. 24-Hour ambulatory blood pressure response to combination valsartan/hydrochlorothiazide and amlodipine/hydrochlorothiazide in stage 2 hypertension by ethnicity: the EVALU-ATE study[J]. J Clin Hypertens, 2010,12(11):833-840.
- [5] Malacco E, Vari N, Capuano V, et al. A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group comparison of

valsartan and amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension in elderly patients: The Val-Syst study [J]. Clinical Therapeutics, 2003, 25(11):2765-2780.

- [6] Calhoun DA, Lacourciere Y, Chiang YT, et al. Triple anti-hypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial[J]. Hypertension, 2009, 54(1):32-39.
- [7] Raji LM, Egan BM, Zappe DH, et al. Office and ambulatory blood pressure-lowering effects of combination valsartan/hydrochlorothiazide vs hydrochlorothiazide-based therapy in obese, hypertensive patients[J]. J Clin Hypertens, 2011, 13(10):731-738.
- [8] Ofili EO, Zappe DH, Purkayastha D, et al. Antihypertensive and metabolic effects of Angiotensin receptor blocker/diuretic combination therapy in obese, hypertensive African American and white patients[J]. Am J Ther, 2013, 20(1):2-12.
- [9] Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension [J]. J Hypertens, 2003, 21(6):1011-1053.
- [10] 黄粤锋,陈钰仪,肖惠珍,等. 高血压联合治疗优化方案探讨[J]. 中外医疗, 2008(18):30-31.
- [11] 魏芳,杨振,路方红. 诊室血压、动态血压及自测血压的临床应用及比较[J]. 河北医药, 2001, 23(9):710-711.
- [12] Franco RJ, Goldflus S, Mcquitty M, et al. Efficacy and tolerability of the combination valsartan/hydrochlorothiazide compared with amlodipine in a mild-to-moderately hypertensive Brazilian population[J]. Blood Press Suppl, 2003, 2:41-47.

(收稿日期:2014-11-17 修回日期:2014-12-15)

(上接第 672 页)

- a comparative study[J]. J Gastrointest Surg, 2013, 17(4): 654-659.
- [7] Bai DS, Qian JJ, Chen P, et al. Modified laparoscopic and open splenectomy and azygoportal disconnection for portal hypertension[J]. Surg Endosc, 2014, 28(1):257-264.
- [8] Harris W, Marcaccio M. Incidence of portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy[J]. Can J Surg, 2005, 48(5):352-354.
- [9] 刘金钢,田忠. 腹腔镜脾切除贲门周围血管离断术应用及其评价[J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30(3):183-186.
- [10] Cobb WS, Heniford BT, Burns JM, et al. Cirrhosis is not a contraindication to laparoscopic surgery[J]. Surg Endosc, 2005, 19(3):418-423.
- [11] Lang RA, Spelsberg FW, Winter H, et al. Transoral diverticulostomy with a modified Endo-Gia stapler: results after 4 years of experience[J]. Surg Endosc, 2007, 21(4): 532-536.
- [12] Misawa T, Yoshida K, Iida T, et al. Minimizing intraoper-

ative bleeding using a vessel-sealing system and splenic hilum hanging maneuver in laparoscopic splenectomy[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2009, 16(6):786-791.

- [13] Iwase K, Higaki J, Yoon HE, et al. Splenic artery embolization using contour emboli before laparoscopic or laparoscopically assisted splenectomy[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2002, 12(5):331-336.
- [14] Vecchio R, Cacciola E, Cacciola RR, et al. Portal vein thrombosis after laparoscopic and open splenectomy[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech, 2011, 21(1):71-75.
- [15] Pietrabissa A, Moretto C, Antonelli G, et al. Thrombosis in the portal venous system after elective laparoscopic splenectomy[J]. Surg Endosc, 2004, 18(7):1140-1143.
- [16] Vecchio R, Cacciola E, Martino M, et al. Modifications of coagulation and fibrinolytic parameters in laparoscopic cholecystectomy[J]. Surg Endosc, 2003, 17(5):428-433.

(收稿日期:2014-09-29 修回日期:2014-11-27)