

术前减黄对阻塞性黄疸治疗效果的随机对照试验 Meta 分析

郁晓峰,俞晓峰[△],姚 韩,徐 时

(江苏省苏州高新区人民医院普外科 215129)

[摘要] **目的** 探讨梗阻性黄疸患者行术前胆道引流(PBD)的有效性。**方法** 以“术前胆道引流”和“随机对照试验(RCT)”为关键词从 PubMed、EMBASE、Cochrane Library 和 CNKI 等数据库搜索 2015 年 10 月前的所有中文和英文文献。使用 Stata 12.0 软件对相关数据进行统计分析,合并效应量用风险比(RR)或加权均数差(WMD)及其 95%CI 来估计。**结果** 6 篇 RCT,共 498 例良性或恶性梗阻性黄疸患者(PBD 组和非 PBD 各 249 人)符合纳入标准。PBD 组和非 PBD 组的术后并发症(RR=0.966, 95%CI:0.775~1.203, P=0.757),住院时间(WMD=2.409, 95%CI:-0.970~5.788, P=0.162)和治疗的病死率(RR=1.156, 95%CI:0.660~1.027, P=0.062)均差异无统计学意义。在治疗并发症方面 PBD 组比非 PBD 组患者有显著增加(RR=1.445, 95%CI:1.027~2.033, P<0.05)。**结论** 现阶段术前行胆道引流减黄治疗在增加着治疗并发症的同时并没有为梗阻性黄疸患者带来其他好处,因此,在 RCT 中不推荐常规行 PBD 治疗。

[关键词] 黄疸;术前胆道引流;随机对照试验;Meta 分析

[中图分类号] R657.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)32-4520-04

Meta analysis on efficacy of preoperative biliary drainage in obstructive jaundice

Yu Xiaofeng, Yu Xiaofeng[△], Yao Han, Xu Shi

(Department of General Surgery, People's Hospital of Suzhou High-Tech District, Suzhou, Jiangsu 215129, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of preoperative biliary drainage (PBD) in the patients with obstructive jaundice. **Methods** All English and Chinese literatures were searched from the databases of PubMed, EMBASE, Cochrane Library and CNKI, etc. until October 2015 with the key word "preoperative biliary drainage" and "randomized controlled trial (RCT)". The related data were statistically analyzed by using the Stata12.0 software. Then the merged effect amount was estimated by the risk ratio(RR) or weighted mean difference (WMD) and 95% confidence interval (CI). **Results** Six randomized controlled trials(RCT) were included in the standard, involving 498 patients with benign or malignant obstructive jaundice (249 cases in the PBD group and 249 in the non-PBD group). There were no statistically significant differences between the PBD group and non-PBD group in post-operative complications(RR=0.966; 95%CI:0.775~1.203; P=0.757), hospital stay (WMD=2.409; 95%CI:-0.970~5.788; P=0.162) and treatment mortality (RR=1.156; 95%CI:0.660~1.027; P=0.062). However, the treatment complications in the PBD group was significantly increased compared with the non-PBD group(RR=1.445; 95%CI:1.027~2.033; P<0.05). **Conclusion** Conducting PBD for reducing jaundice at the present stage increases the treatment complications, meanwhile does not bring other benefits to the patients with obstructive jaundice. Therefore the routine PBD therapy does not recommended in RCT.

[Key words] obstructive jaundice; preoperative biliary drainage; randomized controlled trial; Meta analysis

高胆红素血症对于需要行手术治疗的阻塞性黄疸患者是一种增加术后并发症和病死率的重要危险因素,发生概率分别为 5%~27%和 5%~50%^[1-2]。高胆红素血症会影响人体多种器官及体内的正常生理功能,例如导致肝损伤^[3]、肾衰^[4]、心功能不全^[4]、免疫功能异常^[5]及凝血功能异常^[6]等。为避免其影响,1935 年,Whipple 等^[7]首先尝试行术前胆道引流(PBD)以缓解胆道阻塞,减少或逆转阻塞性黄疸患者的病理生理改变。1978 年, Nakayama 等更是明确报道了 PBD 能降低黄疸患者的术后病死率的积极结果^[8]。此后,由于放射学和内窥镜技术的发展,胆道引流的方式也随之多样化,有经皮经肝胆道引流和鼻胆管引流等外引流方式和胆道支架引流等内引流方式^[9]。然而, PBD 本身也有一些缺点存在,例如可能导致胆道感染、胆漏^[10]等。现有的一些随机对照试验(RCT)的研究也相继报道了先行 PBD 再手术和早期直接手术两种治疗模式疗效的比较,然而结果却并不一致。此 Meta 分析的目的就在于用现有最具可信度的 RCT 研究的结果去评价 PBD 在需要行手术治疗的阻塞性黄疸患者中的作用,以期为临床实践提供最

佳证据。

1 资料与方法

1.1 资料检索 检索 2015 年 10 月以前发表的比较 PBD 组与非 PBD 组治疗阻塞性黄疸的 RCT。检索数据库包括: PubMed、EMBASE、Cochrane Library、CNKI 和万方数据库等。文献数据库英文检索词为:“preoperative biliary drainage”“randomized controlled trial or RCT”,中文检索词为:“术前胆道引流或术前减黄”“随机对照试验”。检索语种为英文和中文。检索到题录后,同时对文章的参考文献进行人工检索。部分缺失资料由石河子大学图书馆与相关大学图书馆联络检索,尽量减少资料不全,必要时向原作者索要数据。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)患者存在阻塞性黄疸症状,不论恶性或良性梗阻;(2)比较行 PBD 治疗组(PBD 组)和对照组(非 PBD 组)的临床 RCT;(3) PBD 组和非 PBD 组均行手术治疗;(4)研究结果中包括出血、胆漏、肺炎、腹腔感染等术后并发症,治疗病死率,总治疗并发症和住院天数等治疗效果中的至少一项指标。如有多项相关临床试验来自同一研究

表 1 纳入 RCT 文献的基本特征描述

纳入文献	年份(年)	国家/地区	研究设计	治疗方式	病例数 (<i>n</i>)	年龄(岁)	性别(男/女)	梗阻性质 (恶性/良性)	胆红素水平 ($\mu\text{mol/L}$)	白蛋白水平(g/L)
Hatfield 等 ^[12]	1982	南非	RCT	PBD	28	62.5	NA	24/4	360	33.6
				非 PBD	27	61.1		25/2	330	37.1
McPherson 等 ^[13]	1984	英国	RCT	PBD	27	62.5	NA	27/0	305	44
				非 PBD	31	61.0		31/0	350	31
Smith 等 ^[14]	1985	澳大利亚	RCT	PBD	12	65 \pm 10	10/5	NA	337 \pm 137	37.1 \pm 4.9
				非 PBD	15	69 \pm 19	10/5		320 \pm 126	37.2 \pm 4.9
Pitt 等 ^[15]	1985	美国	RCT	PBD	37	60.9 \pm 2.0	20/17	29/8	289 \pm 18.8	32 \pm 1
				非 PBD	38	60.4 \pm 2.4	26/12	29/9	270 \pm 13.7	34 \pm 1
Lai 等 ^[16]	1994	中国香港	RCT	PBD	43	67(64 \sim 70)	31/12	43/0	266(218 \sim 314)	38(36 \sim 39)
				非 PBD	44	66(63 \sim 69)	28/16	44/0	209(173 \sim 246)	38(36 \sim 39)
Van der Gaag 等 ^[17]	2010	荷兰	RCT	PBD	102	64.7 \pm 10.5	53/49	96/6	154 \pm 59.5	NA
				非 PBD	94	64.7 \pm 9.5	66/28	91/3	151 \pm 58.7	

NA:原文中没有提供。

机构,则入选质量最好或最近一次发表。排除标准:(1)非 RCT 或伪 RCT、综述类文献;(2)研究目的不是比较 PBD 和非 PBD 临床效应,以及动物和细胞实验;(3)疾病有远处转移等不适合行外科手术治疗的指征;(4)重复发表;(5)未提供足够数据。

1.3 RCT 质量评价 研究的方法学质量评价采用 Cochrane 系统评价手册的方法进行测量。质量评价包括以下 6 项:(1)随机方法(randomization);(2)分配隐藏(allocation Concealment);(3)盲法(blinding);(4)失访(loss of follow-up);(5)患者依从性(compliance);(6)基线相似(similar in baseline)^[11]。评价结果分为 3 级:A 级,存在偏倚的可能性小;B 级,偏倚存在的可能性为中等;C 级,偏倚存在的可能性很高。质量评价由 2 位研究者独立进行并交叉核对,如遇分歧通过讨论或请第 3 位研究者协商解决。

1.4 资料提取 由 2 名评价员独立筛查文献、提取资料并交叉核对。首先阅读文献标题和摘要,难以判断的再通过阅读全文来筛查。为避免主观偏见,资料提取时隐去了作者的姓名、论文发表的刊物名称、年份及国家。严格按照设定的纳入标准进行筛查,当 2 名评价员意见出现矛盾时再共同重新阅读文献相关内容进行讨论,必要时通过咨询专家解决。

1.5 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 Stata12.0 软件进行统计学分析。计数资料采用风险比(RR),计量资料采用加权均数差(WMD),区间估计均采用 95%CI。纳入试验同质性($P>0.1$; $I^2<50\%$)好,采用固定效应模型分析;反之则采用随机效应模型分析,并慎重解释研究结果。以上检验水准均为 $\alpha=0.05$ 。潜在的发表性偏倚采用“倒漏斗”图分析。

2 结 果

2.1 文献检索结果及其质量评价 由 2 位评价者分别按照制定的检索策略进行检索,初检获得文献 156 篇,初筛时排除 127 篇与本研究目的无关或者非 RCT 的研究,复筛查余下文献时发现 16 篇重复性文献,另外还有 7 篇没有研究数据报道的文献也被排除。最终纳入来自 6 个国家/地区的 6 篇^[12-17] RCT 临床研究,全部为英文文献。共包括 498 例阻塞性黄疸患者,其中 249 例患者接受术前胆道引流再行手术治疗(PBD 组),249 例患者不术前胆道引流而直接行手术治疗(非 PBD 组)。纳入文献的基本特征见表 1,方法学质量评价见表 2。

2.2 Meta 分析结果

表 2 纳入 6 篇 RCT 的质量评价

研究	随机化	分配隐藏	盲法	失访与退出	服从性	基线一致性	等级
Hatfield 等 ^[12]	充分	不清	不清	未报道	良好	良好	B
McPherson 等 ^[13]	充分	不清	不清	未报道	良好	良好	B
Smith 等 ^[14]	充分	不清	不清	未报道	良好	良好	B
Pitt 等 ^[15]	充分	不清	不清	未报道	良好	良好	B
Lai 等 ^[16]	充分	充分	不清	未报道	良好	良好	B
Van der Gaag 等 ^[17]	充分	充分	充分	未报道	良好	良好	A

2.2.1 治疗病死率 4 篇 RCT 研究^[12-13,15-16]报道了 PBD 组(110 例)与非 PBD 组(117 例)的治疗病死率,Meta 分析结果显示:PBD 组与非 PBD 组在治疗病死率方面差异无统计学意义($RR=1.156,95\%CI:0.660\sim1.027,P=0.062$),见图 1。纳入研究间无异质性($I^2=0\%,P=0.644$),采用固定效应模型。结果提示运用术前胆道引流后的治疗病死率与直接手术治疗相当。

2.2.2 总治疗并发症 3 篇 RCT 研究^[14,16-17]报道了 PBD 组(182 例)与非 PBD 组(176 例)的总治疗并发症,纳入研究间有异质性($I^2=60.1\%,P=0.082$),采用随机效应模型。结果显示:PBD 组与非 PBD 组在总治疗并发症方面差异有统计学意义($RR=1.445,95\%CI:1.027\sim2.033,P=0.035$),见图 2。结果提示运用术前胆道引流增加了治疗并发症的发生。试着用敏感性分析和亚组分析探究其潜在异质性,敏感性分析排除 van der GAAG 等^[17](远端阻塞没有常规预防性应用抗生素)的试验后结果并没有发生变化。基于时间为策略进行亚组分析后也未发现结果有明显改变。

2.2.3 总术后并发症 6 篇 RCT 研究^[12-17]报道了 PBD 组(249 例)与非 PBD 组(249 例)的术后并发症,根据异质性检验结果($I^2=32.3\%,P=0.194$),采用固定效应模型合并分析。图 3 的 Meta 分析结果显示:PBD 组与非 PBD 组在术后并发症方面差异无统计学意义($RR=0.966,95\%CI:0.775\sim1.203,P=0.757$)。结果提示运用术前胆道引流术后并发症发生率与直接手术治疗无明显差异。

其中,有 3 篇研究^[13-14,17]报道了患者术后胆漏,其结果显

示差异无统计学意义($RR=0.591, 95\%CI: 0.180\sim 1.940, P=0.386$);3 篇研究^[14-15,17]报道了患者术后出血,其结果差异无统计学意义($RR=1.279, 95\%CI: 0.502\sim 3.350, P=0.592$);4 篇研究^[13-15,17]报道了患者术后肺炎,结果差异无统计学意义($RR=1.304, 95\%CI: 0.584\sim 2.915, P=0.517$);3 篇研究^[13-14,17]报道了患者术后腹腔脓肿,结果差异无统计学意义($RR=0.343, 95\%CI: 0.084\sim 1.400, P=0.136$);且纳入研究间均无异质性($I^2=0\%\sim 25.6\%$)。

2.2.4 住院时间 从入院起开始计算到出院的天数称作住院时间,期间出院等待治疗的时间不算在内。2 篇研究^[14-15]报道了 PBD 组(49 例)与非 PBD 组(53 例)的住院时间,各研究间存在统计学异质性($P<0.01$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示:PBD 组与非 PBD 组在术后并发症方面差异无统计学意义[WMD=2.409, 95%CI: -0.970~5.788, $P=0.162$],见图 4。结果提示运用术前胆道引流后的住院时间与直接手术治疗差异无统计学意义。因为纳入文献数量较少并没有行敏感性分析或亚组分析。

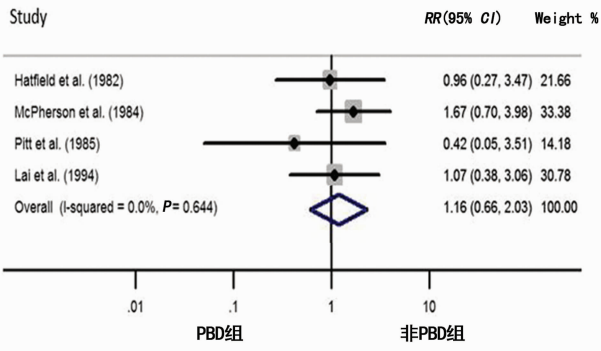


图 1 两组患者治疗病死率的 Meta 分析森林图

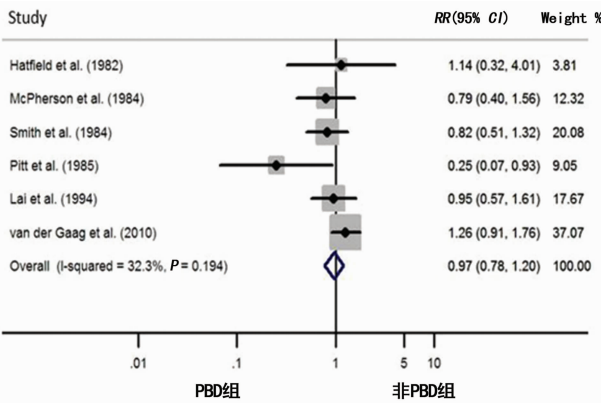


图 2 两组患者总术后并发症的 Meta 分析森林图

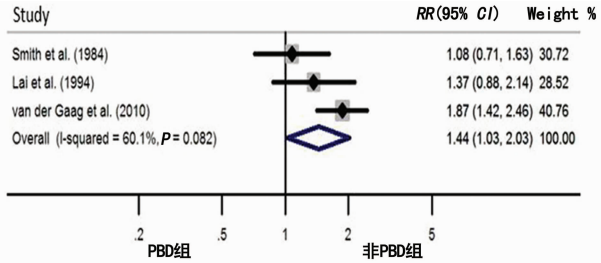


图 3 两组总治疗并发症的 Meta 分析森林图

2.3 发表偏倚分析 本 Meta 分析中 PBD 组对比非 PBD 组治疗阻塞性黄疸总术后并发症的全体研究出版偏倚,见图 5。此漏斗图显示:6 篇 RCT 近乎都在 95%CI 内且大体对称,提

示本研究结果受发表偏倚影响的可能性较小。

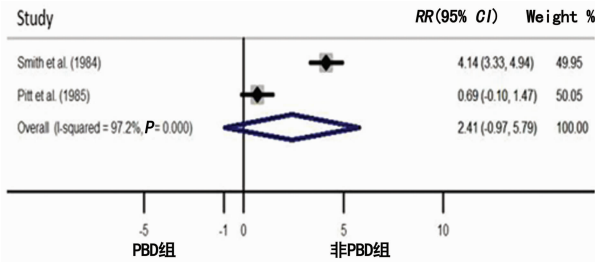


图 4 两组患者住院时间的 Meta 分析森林图

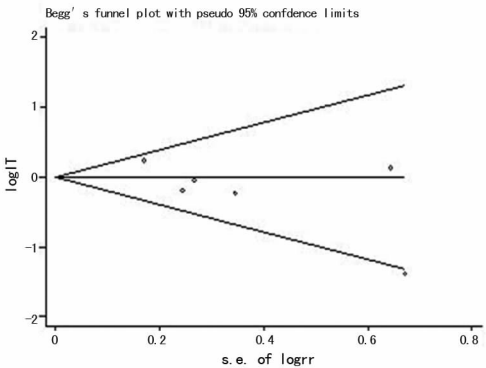


图 5 两组总术后并发症的 Meta 分析结果漏斗图

3 讨 论

迄今为止,对于梗阻性黄疸的患者是否应常规行 PBD 仍处于争论。很多研究报告的结果是截然不同的,其主要原因就是绝大多数的临床试验是回顾性试验,纳入的患者存在很大异质性。因此,无法识别的偏倚和患者选择的差异可能会影响着结果。该 Meta 分析纳入目前已报道的所有随机对照试验的结果旨在对 PBD 的作用进行一个全面、准确、严谨的评估。

此 Meta 分析结果不能表明在需要行外科手术的阻塞性黄疸患者中使用 PBD 有增加治疗效果的有效证据,甚至显示这种治疗策略增加了总体治疗并发症发生率。鉴于此,从医疗资金和生活质量的角度来看,短期生活质量(如术后并发症发病率、住院时间等)和医疗成本的改变是考虑治疗与否的重要因素。而 PBD 组的患者较高治疗并发症发生率则会导致患者短期生活质量的下降及治疗费用的增加,故使用更多的医疗成本接受可能引起短期生存质量下降的 PBD 治疗可能是不合适的。不过随着过去的十年中治疗成功率的较大提高,治疗并发症的发生率已显著降低,降低引流相关并发症可能是可以预期的改善其总体治疗效果的一种途径。

本研究中,大部分结果指标(治疗病死率,术后胆漏、腹腔脓肿、术后肺炎的发生率和住院时间)在 PBD 组与非 PBD 组没有明显不同,而总治疗并发症的发生率在 PBD 患者中是明显高于未行 PBD 的患者,这一结果有异质,但这种差异并没有受到不同的统计方法和不同的敏感性分析的影响。似乎可能是数量的影响,而不是趋势的影响,此分析结果也与其他报告一致^[18-19]。需要注意的是,目前 PBD 未能造福阻塞性黄疸患者的原因可能是大部分研究中过短的引流时间,一般只有 2~3 周。然而,胆管上皮细胞的增殖和纤维化却需要 4~6 周的恢复才能避免肝脏代谢的损害及术后并发症的增加^[20-21]。另外,有实验和临床研究证据表明,虽然外引流不能提高术后的疗效,但内引流却可能是有益的,因为它能恢复患者的营养和免疫功能^[22];加上术前内引流可以显著减少一次术后因出血,吻合口瘘或脓肿等需要二次手术的因素,许多医学治疗

心支持术前常规行胆道内引流^[23]。然而,Lai 等^[16]却不支持术前常规使用胆道内引流,因为其存在胆管炎等引流操作本身相关的并发症。另外,内引流对于近侧肿瘤、肝内胆管狭窄和远侧阻塞的引流效果情况可能又是不同的,因此,未来在这个领域也需要更严谨设计的临床研究去分析可能影响预后的各种混杂因素。

本次 Meta 分析也存在一定局限性。首先,纳入文献中引流方式没有记录与分析,这可能会影响本荟萃分析对结果显示的层次性与全面性。纳入文献中有分配方式、盲法等信息不清楚,可能使结果有偏倚的风险。其次,有指标经敏感性分析仍未找到异质性来源而采用随机模型,使结果存在一些不稳定风险。还有一个需要注意的因素是许多试验都是早期的研究,但纳入的最新研究 van der Gaag 等^[17]显示的结果与总体分析大体一致,说明这方面影响较小,但这是否这代表了目前的情况仍需谨慎对待。尽管有以上限制,本研究重要意义在于对至今已有的组间可比性最好,结论可靠性最高的 RCT 进行了一个综合、全面、可靠的 Meta 分析,以给临床治疗提供一定参考。

总之,现在并没有令人信服的证据证明在需要行手术治疗的阻塞性黄疸患者中常规行 PBD 能提高治疗效果。PBD 具有其自身的并发症将导致进一步增加医疗费用并降低短期生存的质量,这也部分抵消了它的好处。对于将接受手术的梗阻性黄疸患者,在随机临床试验中,不推荐常规使用 PBD。

参考文献

- [1] Lai EC,Chu KM,Lo CY,et al. Surgery for malignant obstructive jaundice: analysis of mortality [J]. *Surgery*, 1992,112(5):891-896.
- [2] Greig JD,Krukowski ZH,Matheson NA. Surgical morbidity and mortality in one hundred and twenty-nine patients with obstructive jaundice[J]. *Br J Surg*, 1988,75(3):216-219.
- [3] Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatocellular transporters and cholestasis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2005,39(4 Suppl 2):S103-110.
- [4] Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, et al. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006,1(5):1066-1079.
- [5] Nehez L, Andersson R. Compromise of immune function in obstructive jaundice[J]. *Eur J Surg*, 2002,168(6):315-328.
- [6] Papadopoulos V, Filippou D, Manolis E, et al. Haemostasis impairment in patients with obstructive jaundice[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2007,16(2):177-186.
- [7] Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of vater[J]. *Ann Surg*, 1935,102(4):763-779.
- [8] Figueras J, Llado L, Valls C, et al. Changing strategies in diagnosis and management of hilar cholangiocarcinoma [J]. *Liver Transpl*, 2000,6(6):786-794.
- [9] Maguchi H, Takahashi K, Katanuma A, et al. Preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma[J]. *J Hepa-*

- tobiliary Pancreat Surg*, 2007,14(5):441-446.
- [10] El-Hanafy E. Pre-operative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma, benefits and risks, single center experience. *Hepatogastroenterology*, 2010,57(99/100):414-419.
- [11] Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of Meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement [J]. *Onkologie*, 2000, 23(6):597-602.
- [12] Hatfield AR, Tobias R, Terblanche J, et al. Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice: A prospective controlled clinical trial. *Lancet*, 1982, 2(8304), 896-899.
- [13] McPherson GA, Benjamin IS, Hodgson HJ, et al. Pre-operative percutaneous transhepatic biliary drainage: the results of a controlled trial[J]. *Br J Surg*, 1984,71(5):371-375.
- [14] Smith RC, Pooley M, George CR, et al. Preoperative percutaneous transhepatic internal drainage in obstructive jaundice: a randomized, controlled trial examining renal function[J]. *Surgery*, 1985,97(6):641-648.
- [15] Pitt HA, Gomes AS, Lois JF, et al. Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? [J]. *Ann Surg*, 1985,201(5):545-553.
- [16] Lai EC, Mok FP, Fan ST, et al. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice [J]. *Br J Surg*, 1994,81(8):1195-1198.
- [17] van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas[J]. *N Engl J Med*, 2010,362(2):129-137.
- [18] Trede M, Schwall G. The complications of pancreatectomy[J]. *Ann Surg*, 1988,207(1):39-47.
- [19] Lygidakis NJ, van der Heyde MN, Lubbers MJ. Evaluation of preoperative biliary drainage in the surgical management of pancreatic head carcinoma [J]. *Acta Chir Scand*, 1987,153(11/12):665-668.
- [20] Krahenbuhl L, Schafer M, Krahenbuhl S. Reversibility of hepatic mitochondrial damage in rats with long-term cholestasis[J]. *J Hepatol*, 1998,28(6):1000-1007.
- [21] Lermite E, Pessaux P, Teyssedou C, et al. Effect of preoperative endoscopic biliary drainage on infectious morbidity after pancreatoduodenectomy: a case-control study [J]. *Am J Surg*, 2008,195(4):442-446.
- [22] Aly EA, Johnson CD. Preoperative biliary drainage before resection in obstructive jaundice [J]. *Dig Surg*, 2001, 18(2):84-89.
- [23] Mullen JT, Lee JH, Gomez HF, et al. Pancreaticoduodenectomy after placement of endobiliary metal stents[J]. *J Gastrointest Surg*, 2005,9(8):1094-1104.