

结扎和硬化疗法治疗肝硬化食管静脉曲张出血疗效比较的荟萃分析

范铁艳, 程留芳

■背景资料

对于食道静脉曲张出血应用硬化疗法和套扎疗法疗效的比较一直存在争议. 本文应用荟萃分析的方法对其进行系统评价, 得出对于肝硬化食管静脉曲张出血应用套扎和硬化治疗, 在降低死亡率方面没有明显差异, 在预防再出血方面存在差异的结论. 在国外, 如日本肝硬化的病因以丙肝为主, 欧美发达国家以酒精性肝硬化为主, 而我国肝硬化病因以乙肝肝硬化为主. 本文所选文献大部分是国外文献, 这是否适合我国国情有待进一步研究. 另外, 为了正确比较两种治疗方法的疗效, 应在我国进行多中心的研究, 且真正作到随机对照前瞻性的研究.

范铁艳, 程留芳, 中国人民解放军总医院 消化内科 北京市 100853

范铁艳, 住院医师, 2005级解放军军医进修学院博士生, 从事肝硬化食管静脉曲张的基础与临床研究.

通讯作者: 范铁艳, 100853, 北京市, 中国人民解放军总医院消化科. fantieyan2006@163.com

电话: 010-66937078

收稿日期: 2006-04-05 接受日期: 2006-04-16

Comparison between effects of ligation and sclerotherapy in treatment of esophageal variceal bleeding after liver cirrhosis: a meta-analysis

Tie-Yan Fan, Liu-Fang Cheng

Tie-Yan Fan, Liu-Fang Cheng, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Correspondence to: Tie-Yan Fan, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chinese PLA, 100853 Beijing, China. fantieyan2006@163.com

Received: 2006-04-05 Accepted: 2006-04-16

Abstract

AIM: To systematically evaluate the therapeutic effect of endoscopic injection sclerotherapy (EIS) and endoscopic variceal ligation (EVL) on esophageal variceal bleeding after liver cirrhosis.

METHODS: The correlated literature about the therapeutic effect of EIS and EVL on esophageal variceal were identified from Medline, EMBase and China Biological Medicine Disk between January, 1985 and November, 2005. RevMan 4.2.8 software was used for data analysis.

RESULTS: According to the included criteria, seven prospective, randomized, controlled, clinical trials were selected finally. The combined results of meta-analysis showed that the rehaemorrhage rate of sclerotherapy on the esophageal variceal bleeding after liver cirrhosis was higher than ligation ($RR = 1.32$, 95%CI: 1.10-1.57, $P < 0.05$), while their motility rates were similar ($RR = 1.24$, 95%CI: 0.99-1.55, $P > 0.05$).

CONCLUSION: In comparing with EIS, EVL has a better effect on obviating rehaemorrhage in esophageal varices bleeding after liver cirrhosis but has no difference in degrading motility.

Key Words: Ligation; Sclerotherapy; Liver cirrhosis; Esophageal variceal bleeding; Meta-analysis

Fan TY, Cheng LF. Comparison between effects of ligation and sclerotherapy in treatment of esophageal variceal bleeding after liver cirrhosis: a meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(17):1704-1709

摘要

目的: 对套扎疗法与硬化疗法治疗肝硬化食管静脉曲张出血的疗效进行系统评价.

方法: 通过Medline、EMBase和中国期刊全文数据库检索1985-01/2005-11发表的有关硬化疗法与套扎疗法治疗肝硬化食管静脉曲张出血相关文献, 并采用RevMan4.2.8进行Meta分析.

结果: 按照入选标准, 有7项前瞻性随机对照临床试验纳入. Meta分析结果显示, 硬化疗法在治疗肝硬化食管静脉曲张中的再出血率高于套扎疗法($RR = 1.32$, 95%CI: 1.10-1.57, $P < 0.05$); 而在降低死亡率方面二者相似($RR = 1.24$, 95%CI: 0.99-1.55, $P > 0.05$).

结论: 套扎疗法较硬化疗法在治疗肝硬化食管静脉曲张中能更好的预防再出血, 在降低死亡率方面无差异.

关键词: 硬化; 套扎; 肝硬化; 食管静脉曲张出血; 荟萃分析

范铁艳, 程留芳. 结扎和硬化疗法治疗肝硬化食管静脉曲张出血疗效比较的荟萃分析. 世界华人消化杂志 2006;14(17):1704-1709

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1704.asp>

0 引言

肝硬化患者40%-70%会并发食管静脉曲张, 30%

会发生静脉曲张破裂出血^[1], 6 mo内再出血发生率为60%-70%, 病死率高达30%-60%^[2]. 食管静脉曲张出血是肝硬化患者主要的致死原因, 因此临床上控制活动性出血及预防再出血显得十分重要. 内镜下硬化疗法(endoscopic injection sclerotherapy, EIS)和内镜下曲张静脉套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)是目前治疗活动性出血和预防再出血的较为有效的方法, 可降低食管静脉曲张破裂出血的病死率^[3]. 然而对于二者的疗效存在争议. 因此我们设计了荟萃分析来比较两种疗法治疗肝硬化食管静脉曲张破裂出血的疗效, 从而指导临床治疗.

1 材料和方法

1.1 材料 符合以下条件的临床试验可作为研究对象: (1)有关两种疗法的前瞻性, 随机、对照临床实验; (2)所有受试对象均为依据临床及实验室检查或病理学证实的肝硬化患者, 既往有与肝硬化相关的上消化道出血病史; (3)所有受试者均无严重心肺脑等疾患, 除肝硬化外, 无其他肝脏疾患; (4)随访至少半年; (5)研究的终点指标: 再出血和死亡的例数. 再出血的定义为出血停止24 h以上, 又出现出血, 并出现下列指标: 再次呕血, 胃管内抽出血性液体; 内镜下见活动性出血; 临床出现休克表现, 收缩压降低(<90 mmHg), 脉搏增快(>100次/min), 24 h内Hb下降≥20 g/L.

1.2 方法 文献检索方法: 英文数据库以“sclerotherapy”, “ligation”, “esophageal variceal bleeding”为检索词, 检索库为Medline和EM-Base(1985-01/2005-11). 中文数据库以“硬化”、“套扎”、“食管静脉曲张”为检索词, 检索库为中国期刊全文数据库(1985-01/2005-11). 查阅所有检出论文的参考文献作为补充. 入选文献评阅标准参照Jadad评分标准^[4](表1). 由两名评价员独立选择试验、提取资料, 并进行质量评价. 资料提取时隐去了作者的姓名, 论文发表的期刊名称, 年份, 国家. 摘录的内容: (1)包括研究者, 出版年限, 受试者的例数, 平均年龄, 性别比, 病因, 肝功能分级(Child-pugh分级); (2)实验设计细节, 是否随机, 随机方法, 失访者的例数; (3)治疗方案; (4)随访时间; (5)随访过程中上消化道再出血, 死亡的例数.

统计学处理 系统分析软件为Cochrane协作网提供的Revman4.2.8. 采用 χ^2 检验进行各研究间的异质性检验, 假设齐性检验的 α 值为0.1, 齐性检验的 P 值>0.1则 RR 是齐性的, 否则为非齐性. 如

果 RR 齐性, 采用固定效应模型进行统计; 如果 RR 非齐性, 找出异质性的原因后, 对纳入资料进行亚组分析, 即将具有临床同质性的研究分为一个亚组, 再对其进行统计学异质性分析(以 $I^2 < 50\%$, 亚组内以 $P > 0.1$, 亚组间以 $P > 0.05$, 为同质性检验水准, 亚组内和无异质性的亚组间合并, 采用固定效应模型; 如亚组间存在异质性, 则采用随机效应模型. 为保证meta分析结论的稳健性, 就文章的样本量的大小分层, 对 RR 值进行敏感性分析. 方法同上. 考虑到本研究仅仅收集了发表的文献, 我们用失效安全数来估计出版偏倚对在 $P = 0.05$ 水平有统计学意义的合并检验结果的影响. 失效安全系数 $= K \times (Z^2 - 1.645^2) / 1.645^2$ 此值越大说明出版偏倚的影响越小, 结论的可靠性越好.

2 结果

2.1 纳入文献状况 根据检索式和检索词以及入选文献评价标准和对文献的要求, 最终共查找出7篇相关文献, Jadad评分均为3分, 符合入选标准. 其中4篇通过Medline检索获得, 2篇通过EMBase检索获得, 1篇为中国期刊全文数据库获得. 在入选的11项研究中, 其中4项研究为同一作者重复发表, 另外2项研究为同一作者重复发表, 我们分别选择了最近一篇. 最终共纳入7项研究进行评价. 各项研究硬化组和套扎组的病例数、年龄、性别比, 酒精性肝硬化的比例、Child-Pugh各级的人数. 各研究均进行了试验组与对照组间基线的比较, 结果显示两组基线差异无统计学意义(表2). 在7项研究中共纳入762例患者, 硬化组381例, 再出血和死亡的例数分别为166, 119. 套扎组381例, 再出血和死亡的例数分别为125, 95(表3).

2.2 硬化疗法和套扎疗法的评价 在7篇文献中报告了肝硬化食管静脉曲张出血治疗后再出血的人数硬化组166例, 套扎组125例. 各研究间无统计学异质性($P = 0.85$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型; 两种疗法的疗效差异有统计学意义[$RR = 1.32$, 95% CI (1.10, 1.57), $P < 0.05$]; 表明与硬化组相比较, 套扎疗法在降低再出血率方面更加明显(表4). 在7篇文献中报告了肝硬化食管静脉曲张出血治疗后随访期间内死亡的人数硬化组119例, 套扎组95例. 各研究间无统计学异质性($P = 0.36$, $I^2 = 9.2\%$), 采用固定效应模型; 两种疗法的疗效无明显差异[$RR = 1.24$, 95% CI (0.99, 1.55), $P > 0.05$]. 表明与硬化组相比较, 套

■同行评价

食管静脉曲张的套扎及硬化治疗是当今食管静脉曲张破裂出血的重要治疗手段, 孰优孰劣, 有争议, 但一直缺乏有说服力的研究报告. 本文以荟萃分析方法进行研究得出的结论具有指导临床治疗价值和理论依据.

表 1 Jadad评分标准¹

指标	符合要求	不符合要求
分组方案	根据随机数字表或计算机随机产生的数字 (2分)	未有描述 (1分) 半随机或假随机 (0分)
分组隐藏	随机数字置于封好的信封中或类似的方法 (2分)	未有描述 (1分) 随机数字打开或轻易可见 (0分)
双盲	对照组严格采用安慰剂或类似的盲法方案 (2分)	未采用安慰剂方案 (1分) 两组用药途径完全不同 (0分) 无盲法 (0分)
随访	描述了任何失访或退出的人数及理由 (1分)	未描述失访或退出人数及理由 (0分)

¹总分≤2分者为低质量文章, ≥3分者为高质量文章。

表 2 入选文献患者的特征资料

研究者	n/n	硬化组/套扎组			
		年龄 (mean ± SD)	男 n/n	病因学 酒精/其他	Child-pugh (A/B/C)
Hou MC <i>et al</i> ^[5]	70/71	60.0 ± 11.9 60.4 ± 12.1	57/56	13/57 11/60	17/34/19 20/26/25
刘德良 <i>et al</i> ^[6]	40/41	50.1 ± 9.1 48.2 ± 8.5	31/33	2/38 1/40	6/25/9 8/32/10
Lo GH <i>et al</i> ^[7]	59/61	54 ± 12 57 ± 13	49/48	12/47 15/46	7/24/28 9/22/30
Laine L <i>et al</i> ^[8]	39/38	48 ± 2 44 ± 1	27/31	30/9 31/7	9/25/5 4/21/13
Stiegmann GV <i>et al</i> ^[9]	65/64	53 ± 13 51 ± 13	51/53	52/13 53/11	20/32/13 20/33/12
Gimson AE <i>et al</i> ^[10]	49/54	48.8 ± 14.4 53.9 ± 13.8	25/32	24/25 25/29	15/22/12 14/25/15
Baroncini D <i>et al</i> ^[11]	54/57	61.4 ± 9.8 63.0 ± 9.1	37/38	44/10 49/8	18/22/14 17/24/16

表 3 入选文献的特征

研究者	治疗方案	再出血n/n	随访时间 (d)	死亡人数n/n
Stiegmann GV <i>et al</i> (1992)	硬化剂 (1) 套扎装置 (4)	31/23	325 ± 214 317 ± 208	29/18
Gimson AE <i>et al</i> (1993)	硬化剂 (1) 套扎装置 (4)	33/23	322 337	23/25
Laine L <i>et al</i> (1993)	硬化剂 (2) 套扎装置 (4)	17/10	307 ± 44 295 ± 48	3/3
Lo GH <i>et al</i> (1995)	硬化剂 (2) 套扎装置 (4)	2/61	295 ± 120 310 ± 105	19/10
刘德良 <i>et al</i> (1999)	硬化剂 (3) 套扎装置 (4)	8/7	414 ± 38 398 ± 35	11/9
Hou MC <i>et al</i> (2000)	硬化剂 (2) 套扎装置 (4)	27/24	63.4 ± 11.6 60.1 ± 17.5	22/18
Baroncini D <i>et al</i> (1997)	硬化剂 (1) 套扎装置 (4)	10/9	534 ± 42 496 ± 40	12/12

(1)1.0%十四烷基硫酸钠; (2)1.5%十四烷基硫酸钠; (3)5%鱼肝油酸钠; (4)Bard International Products, Tewksbury, Ma, USA.

扎疗法降低死亡率方面无明显差异(表5)。由于入选文献均为高质量文章, 由文献质量问题产生的异质性较小。在剔除刘德良 *et al*^[6]这篇样本量较小的文献后, 结果与硬化疗法相比较, 套扎疗法能更好的预防再出血[RR = 1.32, 95% CI

(1.11, 1.59), $P < 0.05$]; 在降低死亡率方面无明显差异[RR = 1.24, 95% CI (0.98, 1.56), $P > 0.05$]. 可见我们的meta分析的稳健性较好(见表6,7)。由于套扎疗法和硬化疗法在预防再出血方面存在差异, 我们引入失安全系数这一概念, 失安全系数

表 4 硬化疗法与套扎疗法在再出血率方面的比较

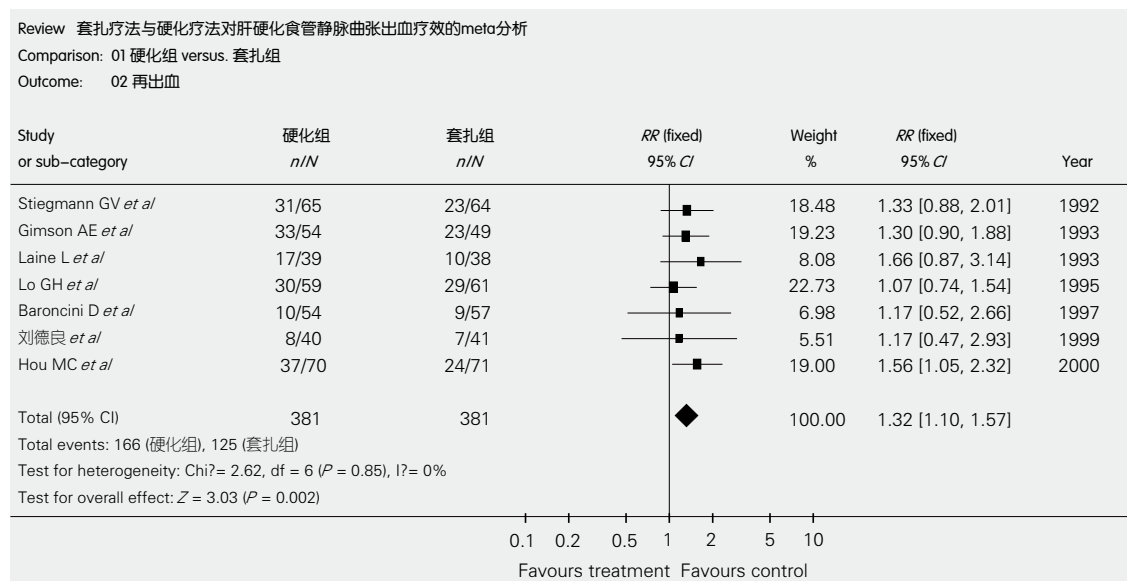
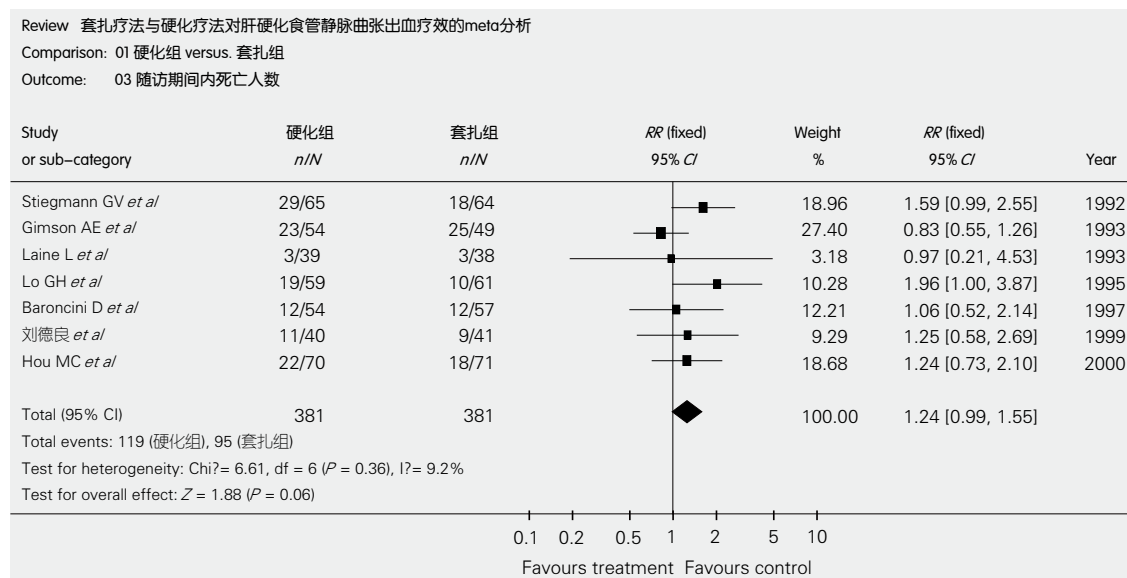


表 5 硬化疗法与套扎疗法在死亡率方面的比较



为17, meta分析的结果可能存在出版偏倚. 所得结论需进一步研究.

3 讨论

本系统评价纳入的研究质量较齐. 所有研究按明确的纳入和排除标准. 均为随机、对照研究方法, 对失访者均有描述, 但未提及具体的随机方法, 分组隐藏未有描述, 也未提及评价者是否应用盲法. 根据Jadad评分标准, 均为高质量文章, 因此由此产生的偏倚较少.

食管静脉曲张破裂出血是门脉高压严重的并发症, 病死率很高. 套扎法和硬化法是目前安全有效的治疗方法, 可以提高临床治愈率, 减少病死率. 但是二者的疗效一直存在争议. 我们通

过较为全面的检索系统对二者在预防再出血和降低随访期间的死亡率方面作一评价. 我们收集了7项前瞻性的随机对照临床试验, 所有试验的硬化组和套扎组除病因学方面有一定的差异, 余无明显差异. 因此具有总体肝硬化病人的代表性. 我们发现应用硬化法和套扎法后, 在随访期内再出血这一不利结局的发生数, 硬化组总共166例, 套扎组总共125例. 综合结果表明 $RR = 1.32[95\% CI, (1.10, 1.57)]$, 菱形完全位于垂直线的右侧, 得出套扎组比硬化组有效的结论. 但在降低死亡率方面, 图示可见菱形与垂直线相交, 提示二者之间无明显差别. 由于本研究收录的仅仅是发表的文献, 所以我们引用了失效安全数的概念对有差异的分析进行了检验, 失安

表 6

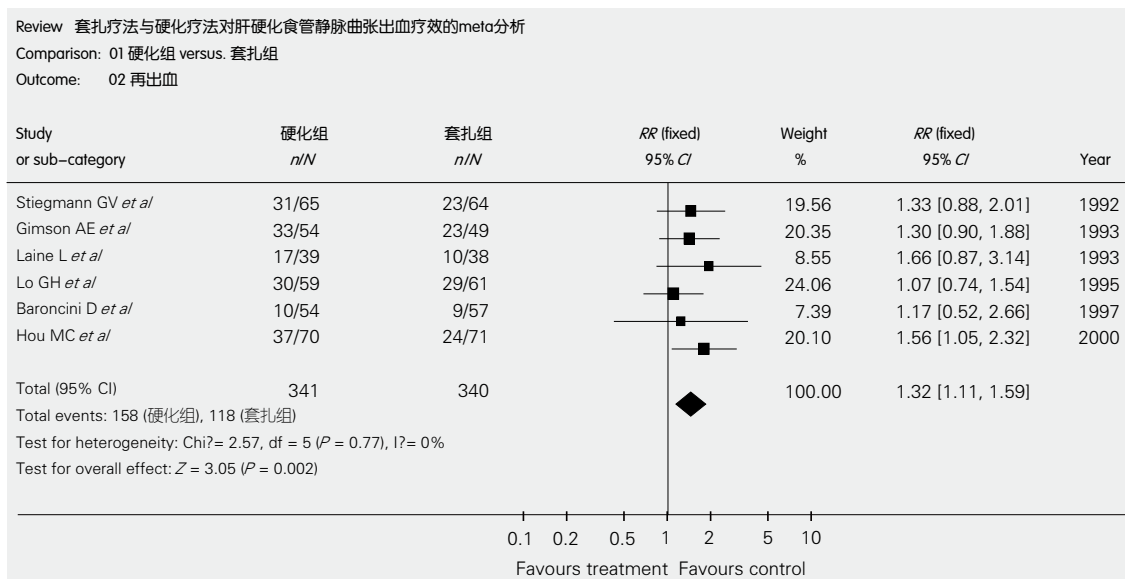
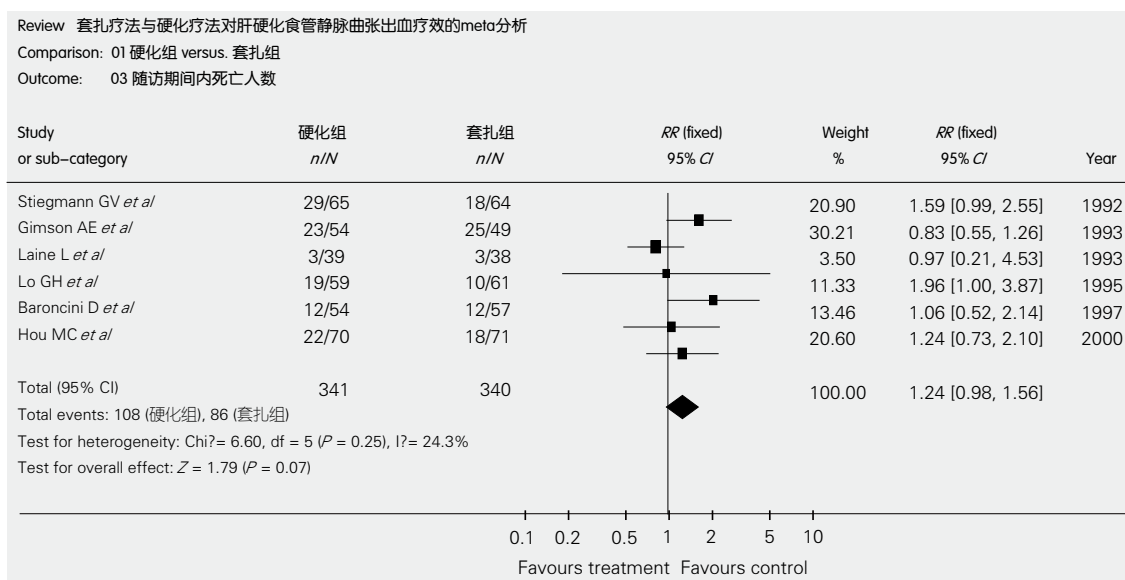


表 7



全系数为17, 因此对于套扎疗法在预防再出血方面优于硬化疗法的结论有待于进一步的讨论. 另外, 本研究存在一定的局限性. 在试验研究中如果具有较高的有效率则有利于文献的发表, 因此我们不能排除发表偏倚的存在. 而且对于肝硬化上消化道出血的患者应用内镜治疗需要较好的设备和经验丰富的医师, 因此这对于随访期间死亡人数亦有一定的影响. 本分析中只有一篇为中文文献, 在病因学中, 国人以肝炎性肝硬化为主, 而发达国家则以酒精性肝硬化为主, 因此只能从总体上反应两种疗法的治疗效果. 由于两种疗法存在各自的优缺点, 目前在国内外具体临床工作中作到真正的随机尚有一定的难度. 因此两种疗法在我国治疗肝硬化的疗效

评估尚需要进一步研究.

总之, 对于肝硬化食管静脉曲张出血应用套扎和硬化治疗, 在降低死亡率方面没有明显差异, 在预防再出血方面存在差异. Baroncini *et al*^[11]认为, 与硬化治疗相比较, 套扎疗法对于食管静脉曲张出血的治疗, 在随访早期具有较大的优势, 但在长期随访中却发现较高的静脉曲张复发率. 因此两种疗法对于肝硬化食管静脉曲张出血在其他方面的疗效有待进一步研究. 另外, 对于临床试验在方法学上, 除了要做到正确的随机分配、完善分组隐藏并详细报告, 还要对失访者进行详细记录, 对于评价者实施盲法, 这样既可以得到完整的试验结果, 又可以提高Meta分析的可靠性, 从而为临床提供良好

的依据.

4 参考文献

- 1 de Franchis R, Primignani M. Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 85-101
- 2 曾民德. 食管静脉曲张出血的预测及其治疗对策. *中华肝脏病杂志* 1998; 6: 65-66
- 3 刘诗, 许军英, 侯晓华, 易粹琼. 内镜结扎治疗食管静脉曲张破裂出血的长期疗效观察. *中华消化内镜杂志* 2000; 17: 205-207
- 4 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12
- 5 Hou MC, Lin HC, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Recurrence of esophageal varices following endoscopic treatment and its impact on rebleeding: comparison of sclerotherapy and ligation. *J Hepatol* 2000; 32: 202-208
- 6 刘德良, 霍继荣, 吴小平, 凌奇荷, 徐杨, 姚玉. 套扎与硬化治疗食管静脉曲张出血的临床对比研究. *湖南医学*, 1999; 16: 90-92
- 7 Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Hwu JH, Chang CF, Chen SM, Chiang HT. A prospective, randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the management of bleeding esophageal varices. *Hepatology* 1995; 22: 466-471
- 8 Laine L, el-Newihi HM, Migikovsky B, Sloane R, Garcia F. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1-7
- 9 Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, Korula J, Lieberman D, Saeed ZA, Reveille RM, Sun JH, Lowenstein SR. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 1992; 326: 1527-1532
- 10 Gimson AE, Ramage JK, Panos MZ, Hayllar K, Harrison PM, Williams R, Westaby D. Randomised trial of variceal banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding oesophageal varices. *Lancet* 1993; 342: 391-394
- 11 Baroncini D, Milandri GL, Borioni D, Piemontese A, Cennamo V, Billi P, Dal Monte PP, D'Imperio N. A prospective randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the elective treatment of bleeding esophageal varices. *Endoscopy* 1997; 29: 235-240

电编 李琪 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

更正与说明专栏

本刊讯 《世界华人消化杂志》为了对同行评议、编辑、校对、审读、文章价值等质量进行跟踪报道, 特设“更正与说明”固定专栏, 包括“事实纠错”、“文字更正”、“解释说明”三个子栏目, 不仅对前一期或近期出现的文字差错和事实错误进行更正、就引发歧义或晦涩难懂之处做解释说明, 而且针对文章的学术水平等进行讨论. 在此, 我们热烈欢迎读者、作者、编委等积极审读《世界华人消化杂志》, 给更正与说明栏目投稿.

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

第十一届全国胰腺外科学术研讨会征文

本刊讯 中华医学会外科学分会胰腺外科学组定于2006-09-08/11在西部高原城市青海省西宁市举行第十一届全国胰腺外科学术研讨会, 届时将邀请全国普外科百位知名专家到会就胰腺癌和急性胰腺炎的诊治规范进行专题讨论, 欢迎全国普外科同仁参加此次研讨会, 共同商定我国胰腺癌和急性胰腺炎的诊治规范. 投稿及联系事项: 北京协和医院基本外科, 李丽君. 截稿日期2006-06-30. 通信地址: 北京市东城区王府井大街帅府园1号, 邮编: 100730. 联系电话: 010-65296021, 010-65296016; 传真: 010-65296021.