

普萘洛尔和经内镜硬化治疗预防肝硬化静脉曲张再出血的荟萃分析

柴新, 张英国

背景资料
预防静脉曲张破裂再出血是提高肝硬化患者远期生存率的一项重要措施, 目前其预防措施主要有药物、内镜治疗、外科手术。由于手术并发症较高等原因, 目前已不常规采用分流手术预防门脉高压静脉曲张出血。内镜治疗虽然比较安全有效, 但内镜治疗会诱发曲张静脉血栓形成和纤维化。由于内镜治疗并不能改变肝硬化患者门静脉高压状况和内脏的血流量, 因此内镜治疗后静脉曲张常复发。而非选择性 β 受体阻滞剂(普萘洛尔)引起内脏血管收缩, 减少门脉静脉系统的血流量, 因而会降低门脉压。

柴新, 张英国, 甘肃省武威肿瘤医院 甘肃省武威市 733000
作者贡献分布: 柴新与张英国对此文所作贡献均等; 此课题由柴新与张英国设计; 文献检索由柴新与张英国完成; 数据提取由柴新与张英国完成; 数据分析由柴新与张英国完成; 论文写作由柴新与张英国完成。
通讯作者: 张英国, 主治医师, 733000, 甘肃省武威市, 甘肃省武威肿瘤医院. zhangyingguo2616@sina.com
电话: 0935-2268000
收稿日期: 2009-09-30 修回日期: 2009-11-04
接受日期: 2009-11-23 在线出版日期: 2010-01-08

Propranolol and endoscopic sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis

Xin Chai, Ying-Guo Zhang

Xin Chai, Ying-Guo Zhang, Wuwei Tumor Hospital, Wuwei 733000, Gansu Province, China
Correspondence to: Ying-Guo Zhang, Wuwei Tumor Hospital, Wuwei 733000, Gansu Province, China. zhangyingguo2616@sina.com
Received: 2009-09-30 Revised: 2009-11-04
Accepted: 2009-11-23 Published online: 2010-01-08

Abstract

AIM: To systematically review the efficacy of propranolol and endoscopic sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis.

METHODS: The PubMed database, Embase, the Cochrane Library, Chinese Biomedical Literature Database, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) database, and VIP database were searched for randomized controlled trials comparing the efficacy of propranolol and endoscopic sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. Two reviewers independently evaluated the quality of included articles and extracted the data. Statistical analysis was performed using the Review Manager 5.0.

RESULTS: Nine randomized controlled trials involving 740 patients were included. The re-

sult of meta-analysis showed that there was no significant difference between propranolol and endoscopic sclerotherapy in survival rate ($RR = 0.97$, 95%CI: 0.86-1.10) and case fatality ($RR = 1.20$, 95%CI: 0.90-1.59). Propranolol-treated cirrhosis patients had higher rebleeding rate ($RR = 1.33$, 95%CI: 1.14-1.54), but lower incidence of adverse events compared with those undergoing sclerotherapy ($RR = 0.48$, 95%CI: 0.26-0.86).

CONCLUSION: Propranolol-treated cirrhosis patients have higher rebleeding rate but lower incidence of adverse events compared with those undergoing endoscopic sclerotherapy.

Key Words: Propranolol; Endoscopic sclerotherapy; Cirrhosis; Varicosity; Meta-analysis

Chai X, Zhang YG. Propranolol and endoscopic sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(1): 94-99

摘要

目的: 系统评价普萘洛尔和经内镜硬化疗法预防肝硬化静脉曲张再出血的有效性和安全性。

方法: 计算机检索PubMed、EMBASE、Cochrane Library、CBM、CNKI、VIP数据库2009-02前发表的有关普萘洛尔和经内镜硬化疗法预防肝硬化静脉曲张再出血的随机对照试验, 2名评价员独立对纳入文献进行质量评价和数据提取, 用RevMan5.0软件统计分析。

结果: 共纳入9篇随机对照试验共计740例患者, Meta分析结果显示: 两组在生存率($RR = 0.97$, 95%CI: 0.86-1.10)、病死率($RR = 1.20$, 95%CI: 0.90-1.59)方面差异均无统计学意义; 普萘洛尔组再出血率高于经内镜硬化治疗组($RR = 1.33$, 95%CI: 1.14-1.54), 但普萘洛尔组不良反应发生率降低($RR = 0.48$, 95%CI: 0.26-0.86)。

结论: 普萘洛尔与经内镜硬化治疗在预防再

同行评议者
金瑞, 教授, 首都医科大学附属北京佑安医院消化科

出血, 再出血发生率高但不良反应发生率低.

关键词: 普萘洛尔; 内镜硬化治疗; 肝硬化; 静脉曲张; 荟萃分析

柴新, 张英国. 普萘洛尔和经内镜硬化治疗预防肝硬化静脉曲张再出血的荟萃分析. 世界华人消化杂志 2010; 18(1): 94-99
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/94.asp>

0 引言

静脉曲张破裂出血是危及肝硬化患者生命的一个严重并发症, 而且发生再出血的可能性很大, 也是肝硬化患者消化系出血最严重最常见的原因^[1]. 静脉曲张的住院患者病死率高达30%-50%, 再出血是患者死亡的一个主要原因, 首次出血后, 在6 wk内再次出血发生率中位数达35%, 1年内再次出血发生率中位数达75%^[2], 每次发生再出血时病死率中位数达20%^[3]. 因此, 预防静脉曲张破裂再出血是提高肝硬化患者远期生存率的一项重要措施, 目前其预防措施主要有药物(如普萘洛尔)、内镜治疗(主要包括硬化剂治疗和套扎治疗)、外科手术, 由于手术并发症较高等原因, 目前已不常规采用分流手术预防门脉高压静脉曲张出血. 内镜治疗虽然比较安全有效, 但内镜治疗会诱发曲张静脉血栓形成和纤维化, 由于内镜治疗并不能改变肝硬化患者门静脉高压状况和内脏的血流量, 因此内镜治疗后静脉曲张常复发^[4]. 而非选择性 β 受体阻滞剂(普萘洛尔)引起内脏血管收缩, 减少门脉静脉系统的血流量, 因而会降低门脉压. 因此, 我们对普萘洛尔和经内镜硬化疗法预防肝硬化静脉曲张再出血的有效性和安全性进行系统评价, 以期临床实践提供决策依据.

1 材料和方法

1.1 材料 检索Cochrane Library(2009第1期)、PubMed(1966/2009-02)、Embase(1974/2009-02)、中国生物医学文献(1978/2009-02)、中国期刊数据库(1994/2009-02)及中文科技期刊全文数据库(1989/2009-02)关于普萘洛尔和经内镜硬化疗法预防肝硬化静脉曲张继发出血的随机对照试验, 检索全球重要的学术机构网站, 追查已纳入文献的参考文献, 与本领域专家、通讯作者等联系以获取以上检索未发现的相关信息. 如试验报告不详或资料缺乏, 通过信件与作者进行联系获取. 初检出相关文献336篇.

1.2 方法

1.2.1 纳入排除标准: (1)研究类型: 随机或是半随机对照试验(RCT/Quasi-RCT), 无论是否采用盲法. (2)纳入标准: 各种原因引起的肝硬化患者, 以前有静脉曲张破裂出血病史. (3)排除标准: 肝癌或其他降低生存率的严重疾病, 静脉曲张已行外科或内镜治疗的患者, 哮喘、过敏性鼻炎、低血压、窦性心动过缓患者. (3)干预措施: 普萘洛尔versus内镜硬化治疗. (4)测量指标: 生存率、再出血发生率、病死率、静脉曲张复发率及不良反应.

1.2.2 文献筛选和资料提取: 两位研究人员独立地对符合纳入标准的试验进行资料提取, 填写资料提取表格, 并交叉核对提取的资料, 缺乏的资料通过于临床试验人的负责人联系予以补充.

1.2.3 质量评价: 纳入研究的方法学质量评价按照随机对照试验的4条质量评价标准进行: 随机方法是否正确; 分配方案是否正确; 是否采用盲法, 对哪些人采用盲法; 有无失访或退出, 是否采用意向性分析(ITT).

统计学处理 采用国际Cochrane协作组提供的Revman5.0软件, 计量资料采用加权均数差(weighted mean difference, MD)或标准化均数差(standard mean difference, SMD); 计数资料采用风险比(risk ratio, RR)为疗效分析统计量, 各效应量均以95%可信区间(confidence interval, CI)表示. 如研究间存在异质性可根据其来源做亚组分析或是敏感性分析, 若异质性过大, 则采用描述性分析. 必要时, 采用敏感性分析检验结果的稳定性.

2 结果

2.1 检索结果处理 阅读题名、摘要, 排除309篇. 剩余27篇查找原文, 排除未达到纳入标准的文献. 最终纳入的9篇^[5-13]随机对照试验(英文). 9篇研究随机方法均正确, 只有一篇研究分配隐藏方法不清楚, 纳入研究均无法实施盲法, 所有研究都报道了失访人数, 纳入研究基本特征和方法学质量评价详见表1-2.

2.2 Meta分析结果

2.2.1 生存率: 8项研究^[5-12]比较了普萘洛尔和经内镜硬化疗法预防肝硬化静脉曲张继发出血患者的生存率(共662例). Meta分析结果显示: 两组在生存率方面差异无统计学意义(RR = 0.97, 95%CI: 0.86-1.10), 纳入研究间无异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.65$, 表3).

相关报道
Gonzalez等最近发表的一篇Meta分析比较了内镜联合药物与单用内镜或药物预防肝硬化静脉曲张再出血的疗效, 结果显示内镜联合药物效果更好.

创新盘点

从方法学可以看出, 本系统评价文献搜集全面, 纳入的研究均为随机对照试验, 实际质量较高。所有纳入研究随机方法均充分, 8/9研究分配隐藏充分, 因此纳入研究选择性偏倚小。

表 1 纳入研究特征表

作者	年份	n (P/ES)	平均年龄 P/E(岁)	男性所占 比例P/ES	酒精性肝硬化 所占比例P/ES	Child-Pugh分 级(%)A/B/C	每天普萘洛尔的 平均剂量(mg)	内镜硬化治 疗的次数
Fleig等 ^[5]	1987	34/36	49/45	76/61	79/86	16/54/30	161	4.2
Dollet等 ^[6]	1988	27/28	56/52	85/71	100/89	22/51/27	160	4.5
Westaby等 ^[7]	1990	52/56	54/52	60/61	62/46	41/59/0	120	未叙及
Andreani等 ^[8]	1990	43/42	未叙及	未叙及	89	19/46/35	未叙及	未叙及
Martin等 ^[9]	1991	34/42	51/56	91/79	97	43/33/24	154	3.0
Rossi等 ^[10]	1991	27/26	54/52	78/77	100/100	22/40/38	54	3.6
Dasarathy等 ^[11]	1992	45/46	47/44	87/80	26/29	0/66/34	160	7.6
Terés等 ^[12]	1993	58/58	59/57	69/90	57/53	未叙及	103	未叙及
Orozco等 ^[13]	2000	40/46	18-75	未叙及	未叙及	50/36/14	未叙及	未叙及

P: 普萘洛尔 ES: 内镜硬化疗法。

表 2 纳入研究方法学质量评价

作者	年份	国家	随机	分配隐藏	盲法	随访时间(mo)	失访人数P/ES
Fleig等 ^[5]	1987	德国	充分	充分	未使用	12	5/3
Dollet等 ^[6]	1988	法国	充分	充分	未使用	36	1/1
Westaby等 ^[7]	1990	英国	充分	充分	未使用	12-64	0/0
Andreani等 ^[8]	1990	法国	充分	不清楚	未使用	12	0/0
Martin等 ^[9]	1991	法国	充分	充分	未使用	36	1/1
Rossi等 ^[10]	1991	法国	充分	充分	未使用	21	0/0
Dasarathy等 ^[11]	1992	印度	充分	充分	未使用	未叙及	14/12
Terés等 ^[12]	1993	西班牙	充分	充分	未使用	27	6/6
Orozco等 ^[13]	2000	墨西哥	充分	充分	未使用	45	12/18

表 3 普萘洛尔和经内镜硬化疗法预防肝硬化静脉曲张继发出血生存率的比较

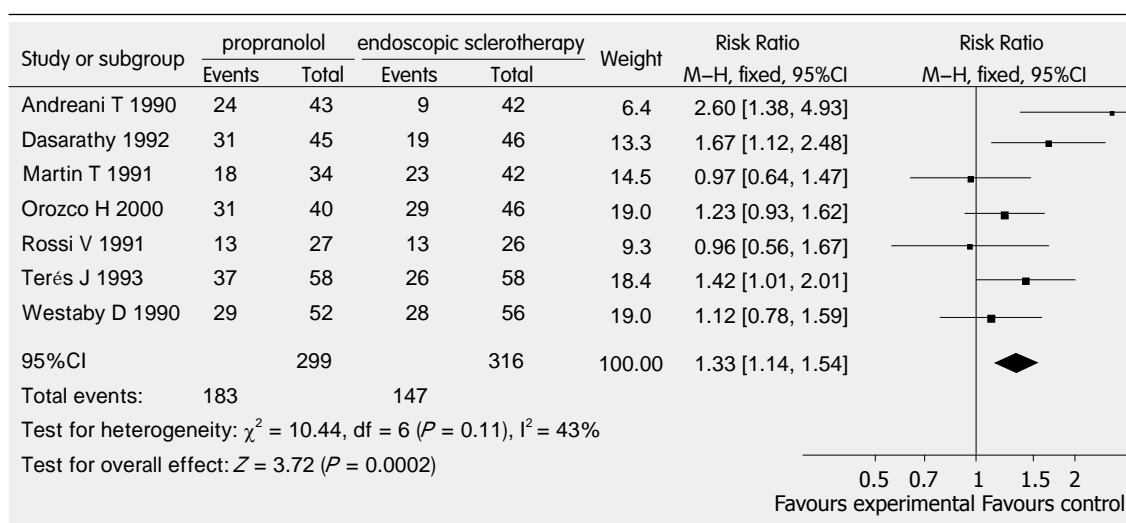
Study or subgroup	propranolol		endoscopic sclerotherapy		Weight	Risk Ratio M-H, fixed, 95%CI	Risk Ratio M-H, fixed, 95%CI
	Events	Total	Events	Total			
Andreani T 1990	26	43	23	42	11.2	1.10 [0.77, 1.59]	
Dasarathy 1992	20	45	29	46	13.9	0.70 [0.48, 1.05]	
Dollet JM 1988	14	27	12	28	5.7	1.21 [0.69, 2.12]	
Fleig WE 1987	29	39	33	39	16.0	0.88 [0.70, 1.10]	
Martin T 1991	25	34	28	42	12.1	1.10 [0.82, 1.48]	
Rossi V 1991	20	27	20	26	9.9	0.96 [0.71, 1.31]	
Terés J 1993	29	58	31	58	15.0	0.94 [0.66, 1.33]	
Westaby D 1990	30	52	35	56	16.3	0.92 [0.68, 1.26]	
95%CI		325		337	100.00	0.95 [0.84, 1.07]	
Total events:	193		211				
Test for heterogeneity: $\chi^2 = 5.05$, $df = 7$ ($P = 0.65$), $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 0.84$ ($P = 0.40$)							

2.2.2 再出血率: 有7项研究^[5,7-10,12]报道了普萘洛尔和经内镜硬化疗法预防肝硬化静脉曲张继发出血(共615例), Meta分析结果显示: 两组在再出血率方面差异有统计学意义($RR = 1.33$,

95%CI: 1.14-1.54), 纳入研究间异质性小($I^2 = 43\%$, $P = 0.11$, 表4)。

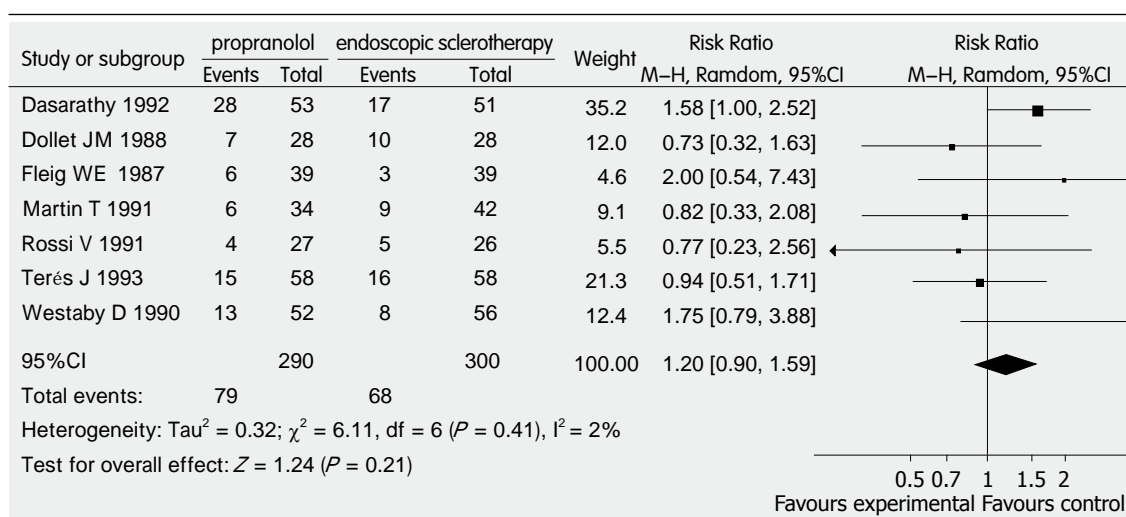
2.2.3 病死率: 有7项研究^[5-7,9-12]比较了普萘洛尔和经内镜硬化疗法预防肝硬化静脉曲张继发

表 4 普萘洛尔和经内镜硬化疗法预防肝硬化静脉曲张继发出血再出血率的比较



应用要点
与经内镜硬化疗法相比, 普萘洛尔是预防肝硬化静脉曲张继发出血的较好选择。

表 5 普萘洛尔和经内镜硬化疗法预防肝硬化静脉曲张继发出血病死率的比较



出血患者的病死率(共590例), Meta分析结果显示: 两组在病死率方面差异无统计学意义($RR = 1.20$, 95%CI: 0.90-1.59), 纳入研究间无异质性($I^2 = 2\%$, $P = 0.34$, 表5)。

2.2.4 不良反应发生率: 有7项研究^[5-7,9-12]比较了普萘洛尔和经内镜硬化疗法预防肝硬化静脉曲张继发出血患者的不良反应发生率(共169例), Meta分析结果显示: 两组在不良反应发生率方面差异有统计学意义($RR = 0.48$, 95%CI: 0.26-0.86), 纳入研究间有异质性($I^2 = 66\%$, $P = 0.007$), 采用随机效应模型分析见表6。

3 讨论

本研究的目的是旨在用系统评价的方法比较普萘洛尔和经内镜硬化疗法预防肝硬化静脉曲张

继发出血的有效性和安全性, Meta分析结果显示: 普萘洛尔和经内镜硬化疗法预防肝硬化静脉曲张继发出血在生存率、病死率方面差异无统计学意义, 而在再出血率、并发症发生率方面差异有统计学意义。上述结果提示, 与经内镜硬化疗法相比, 普萘洛尔是预防肝硬化静脉曲张继发出血的较好选择。

从方法学可以看出, 本系统评价文献搜集全面, 纳入的研究均为随机对照试验, 实际质量较高。所有纳入研究随机方法均充分, 8/9研究分配隐藏充分, 因此纳入研究选择性偏倚小, 由于所有纳入研究无法实施盲法, 故测量偏倚和实施偏倚的可能性较大, 而对基线可比性和患者依从性的描述也不尽如人意, 这在一定程度上影响本系统评价的论证强度。

同行评价
本研究选题较好, 设计合理, 结论可信, 有一定的学术价值。

表 6 普萘洛尔和经内镜硬化疗法预防肝硬化静脉曲张继发出血不良反应发生率的比较

Study or subgroup	propranolol		endoscopic sclerotherapy		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Ramdom, 95%CI		M-H, Ramdom, 95%CI	
Dasarathy 1992	20	53	21	51	23.8	0.92 [0.57, 1.48]			
Dollet JM 1988	1	27	11	28	6.7	0.09 [0.01, 0.68]	←		
Fleig WE 1987	11	39	25	39	22.6	0.44 [0.25, 0.76]		■	
Martin T 1991	1	34	19	42	6.8	0.07 [0.01, 0.46]	←		
Rossi V 1991	3	27	8	26	12.8	0.36 [0.11, 1.21]		■	
Terés J 1993	16	58	29	58	23.6	0.55 [0.34, 0.90]		■	
Westaby D 1990	4	52	0	56	3.6	9.68 [0.53, 175.51]			→
95%CI		290		300	100.00	0.48 [0.26, 0.86]		◆	
Total events:	56		113						
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.32$; $\chi^2 = 17.65$, $df = 6$ ($P = 0.007$), $I^2 = 66\%$									
Test for overall effect: $Z = 2.47$ ($P = 0.01$)									
						0.2 0.5 1 2 5			
						Favours experimental Favours control			

本研究存在潜在的几个缺陷: (1)虽然该系
统评价所纳入文献质量均较高, 但是他是二次
研究, 受限原始研究固有的一些潜在偏倚;
(2)所有纳入文献均为外文, 纳入研究的研究对
象多是酒精性肝硬化患者, 而在我国病毒性肝
硬化占大多数, 纳入研究样本量均较少; (3)肝
硬化晚期患者的预后差, 各研究治疗周期不一,
各研究随访时间也长短不一, 各研究报道的指
标不尽相同, 硬化治疗也不全相同(硬化剂的类
型和数量、注射部位、用法用量), 各研究均未
评估生活质量、经济性, 建议以后的研究都能
采用CONSORTS声明的标准全面报道研究结
果. 期待更多的设计严谨、质量较高、随访时
间长、报道全面的多中心大样本的随机对照
试验。

静脉曲张的严重程度, Child分级也可能会
影响两种方法的疗效. Gonzalez等最近发表的一
篇Meta分析比较了内镜联合药物与单用内镜或
药物预防肝硬化静脉曲张再出血的疗效, 结
果显示内镜联合药物效果更好^[14]. 由于普萘洛尔
廉价易得, 在不能开展内镜治疗和手术治疗的
基层医院尤为适用, 我国卫生资源分布不均衡,
迫切需要用循证医学的证据指导我们的临床实
践, 筛选出那些疗效肯定且成本较低的治疗方法,
以更好地为广大患者服务。

当前证据可能表明, 普萘洛尔与经内镜硬化
治疗在预防肝硬化静脉曲张再出血, 在生存率、
病死率方面无差异, 普萘洛尔再出血发生率高
但不良反应发生率较低. 上述结果尚需高质量大
样本的随机对照试验进一步证实。

4 参考文献

- 1 Yang J, Guo Z, Wu Z, Wang Y. Antacids for preventing oesophagogastric variceal bleeding and rebleeding in cirrhotic patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD005443
- 2 Ferguson JW, Hayes PC. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the prevention of rebleeding in oesophageal varices. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 1167-1171
- 3 Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40: 652-659
- 4 Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 280-287
- 5 Fleig WE, Stange EF, Hunecke R, Schönborn W, Hurler U, Rainer K, Gaus W, Ditschuneit H. Prevention of recurrent bleeding in cirrhotics with recent variceal hemorrhage: prospective, randomized comparison of propranolol and sclerotherapy. *Hepatology* 1987; 7: 355-361
- 6 Dollet JM, Champigneulle B, Patris A, Bigard MA, Gaucher P. [Endoscopic sclerotherapy versus propranolol after hemorrhage caused by rupture of esophageal varices in patients with cirrhosis. Results of a 4-year randomized study] *Gastroenterol Clin Biol* 1988; 12: 234-239
- 7 Westaby D, Polson RJ, Gimson AE, Hayes PC, Hayllar K, Williams R. A controlled trial of oral propranolol compared with injection sclerotherapy for the long-term management of variceal bleeding. *Hepatology* 1990; 11: 353-359
- 8 Andreani T, Poupon RE, Balkau BJ, Trinchet JC, Grange JD, Peigney N, Beaugrand M, Poupon R. Preventive therapy of first gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: results of a controlled trial comparing propranolol, endoscopic sclerotherapy and placebo. *Hepatology* 1990; 12: 1413-1419
- 9 Martin T, Taupignon A, Lavignolle A, Perrin D, Le Bodic L. [Prevention of recurrent hemorrhage in patients with cirrhosis. Results of a controlled trial of propranolol versus endoscopic sclerotherapy]

- Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15: 833-837
- 10 Rossi V, Calès P, Burtin P, Charneau J, Person B, Pujol P, Valentin S, D'Aubigny N, Joubaud F, Boyer J. Prevention of recurrent variceal bleeding in alcoholic cirrhotic patients: prospective controlled trial of propranolol and sclerotherapy. *J Hepatol* 1991; 12: 283-289
- 11 Dasarathy S, Dwivedi M, Bhargava DK, Sundaram KR, Ramachandran K. A prospective randomized trial comparing repeated endoscopic sclerotherapy and propranolol in decompensated (Child class B and C) cirrhotic patients. *Hepatology* 1992; 16: 89-94
- 12 Terés J, Bosch J, Bordas JM, García Pagán JC, Feu F, Cirera I, Rodés J. Propranolol versus sclerotherapy in preventing variceal rebleeding: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1993; 105: 1508-1514
- 13 Orozco H, Mercado MA, Chan C, Guillén-Navarro E, López-Martínez LM. A comparative study of the elective treatment of variceal hemorrhage with beta-blockers, transendoscopic sclerotherapy, and surgery: a prospective, controlled, and randomized trial during 10 years. *Ann Surg* 2000; 232: 216-219
- 14 Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero LM, Bañares R, Albillos A. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 109-122

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

WJG 成功通过评审被 PMC 收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库。此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊,并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求。

截至目前,我国只有两本期刊被PMC收录。《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊。《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录,全文免费向公众开放,见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive>(WJG编辑部主任:程剑侠 2010-01-08)