

抗反流支架与常规支架治疗远端食管贲门处狭窄的系统评价

胡学军, 张虎, 邵国安, 王尚前, 刘贵峰, 徐永耀, 陆红

■ 背景资料

近年来食管支架置入术因其创伤小、缓解食管狭窄等优点，有效地解决了晚期食管癌患者的吞咽困难等症状，明显改善患者的生活质量。

胡学军, 张虎, 邵国安, 王尚前, 刘贵峰, 徐永耀, 新疆医科大学第五附属医院肿瘤中心 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

陆红, 新疆医科大学第五附属医院门诊部 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

胡学军, 主要从事肿瘤外科的基础与临床研究。

作者贡献分布: 胡学军与陆红对本文所作贡献均等; 此课题由胡学军、陆红、张虎及邵国安设计; 研究过程由胡学军、陆红、张虎、邵国安、王尚前、刘贵峰及徐永耀操作完成; 数据分析由张虎、王尚前及刘贵峰完成; 本论文写作由胡学军、陆红、张虎及徐永耀完成。

通讯作者: 陆红, 副主任医师, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市新市区河南路118号, 新疆医科大学第五附属医院门诊部, 949809957@qq.com

电话: 0991-7925372

收稿日期: 2012-06-04 修回日期: 2012-07-26

接受日期: 2012-08-06 在线出版日期: 2012-08-28

that evaluated anti-reflux stents versus conventional stents in the treatment of stenosis of distal esophageal and gastric cardia in patients with esophageal cancer were electronically searched from the PubMed (1978-2011), EMbase (1966-2011), CBM (1978-2011), Cochrane Library (2011, Issue 11) and CNKI (1979-2011) databases, and relevant published and unpublished data and their references (either in English or Chinese), were also searched manually. The data were extracted and the methodological quality of the incorporated studies was evaluated by two reviewers independently. The RevMan 5.1 software was used for meta-analysis.

RESULTS: Five RCTs involving 234 patients were included. Meta-analysis showed that anti-reflux stents and conventional stents had no significant differences in terms of the incidences of pain ($RR = 0.41$, 95% CI: 0.16, 1.06), stent migration ($RR = 1.02$, 95% CI: 0.50, 2.11), obstruction ($RR = 1.02$, 95% CI: 0.52, 1.99), gastroesophageal reflux ($RR = 1.68$, 95% CI: 0.52, 5.48), bleeding ($RR = 1.39$, 95% CI: 0.44, 4.40), and perforation of the esophagus and stomach ($RR = 0.70$, 95% CI: 0.25, 2.00).

CONCLUSION: The overall curative efficacy of anti-reflux stents for the stenosis of distal esophageal and gastric cardia in patients with esophageal cancer is not better than that of conventional stents. Because of the generally low quality and a small number of studies in the incorporated research, the above conclusion remains to be validated by carrying out more randomized controlled trials with multiple center samples and enough follow-up time.

Key Words: Distal esophageal and gastric cardia; Esophageal cancer; Stent; Anti-reflux; Randomized controlled trial; System review; Meta-analysis

Hu XJ, Zhang H, Shao GA, Wang SQ, Liu GF, Xu YY, Lu H. Antireflux stents versus conventional stents for management of stenosis of distal esophageal and gastric cardia: An systematic review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(24): 2270-2275

■ 同行评议者
何松, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of anti-reflux stents versus conventional stents for the management of stenosis of distal esophageal and gastric cardia in patients with esophageal cancer.

METHODS: Randomized controlled trials (RCTs)

摘要

目的: 评价置入抗反流支架和常规支架治疗食管癌远端食管贲门处狭窄患者的疗效及安全性。

方法: 计算机检索PubMed(1978-2011)、EMbase(1966-2011)、CBM(1978-2011)、Cochrane Library(2011年第10期)和CNKI(1979-2011)并手工检索中、英文已发表的资料和会议论文并追索纳入文献的参考文献, 查找比较置入抗反流支架和普通支架治疗食管癌远端食管贲门处狭窄患者的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)。对纳入研究进行方法学质量评价之后, 采用RevMan5.1软件进行Meta分析。

结果: 共纳入5个RCTs, 合计234例患者。Meta分析结果表明: 抗反流支架与置入常规支架相比, 术后患者出现疼痛($RR = 0.41$, 95%CI: 0.16, 1.06), 支架移位($RR = 1.02$, 95%CI: 0.50, 2.11), 梗阻($RR = 1.02$, 95%CI: 0.52, 1.99), 胃食管反流($RR = 1.68$, 95%CI: 0.52, 5.48), 出血($RR = 1.39$, 95%CI: 0.44, 4.40), 食管胃穿孔($RR = 0.70$, 95%CI: 0.25, 2.00)等方面没有显著性差异。

结论: 食管癌远端食管贲门处狭窄患者治疗中置入抗反流支架和常规支架的疗效无明显差异。由于纳入研究数量少, 加之质量普遍较低, 上述结论尚需开展更多设计合理、执行严格的多中心大样本且随访时间足够的RCTs加以验证。

关键词: 远端食管贲门; 食管癌; 支架; 抗反流; 随机对照试验; 系统评价; Meta分析

胡学军, 张虎, 邵国安, 王尚前, 刘贵峰, 徐永耀, 陆红. 抗反流支架与常规支架治疗远端食管贲门处狭窄的系统评价. 世界华人消化杂志 2012; 20(24): 2270-2275

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2270.asp>

0 引言

食管癌是临床常见的恶性肿瘤, 位列常见恶性肿瘤的第8位, 在全世界每年新增病例超过40万, 其中死于该病患者超过35万, 死亡率居恶性肿瘤的第6位^[1]。手术切除是目前唯一能够根治食管癌的方法, 但食管癌早期症状不典型, 检出率低, 70%的食管癌患者在就诊时都已经因为癌症的进展及其并发症而失去手术机会^[2]。近年来食管支架置入术因其创伤小、缓解食管狭窄等特点广泛地应用于临床, 有效解决晚期食管癌患者的吞咽困难等症状, 明显改善了患者的生活

质量。随着食管支架的不断改进, 在原来的基础上增加抗反流瓣膜, 有效地预防了患者的食管反流症状。本研究采用Cochrane系统评价方法, 通过分析比较抗反流支架与常规支架治疗远端食管贲门处狭窄食管癌患者术后并发症, 进而指导临床工作。

■研发前沿

随着食管支架的不断改进, 在原来的基础上增加抗反流瓣膜, 可有效预防患者的食管反流症状。

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象为远端食管贲门处狭窄食管癌患者, 年龄18-85岁, 符合美国麻醉学会(ASA) I -III级且无静脉麻醉禁忌证; 不能或不愿手术或无手术指征者; 患者同意行支架置入者; 无严重心肺疾病。试验组行抗反流支架治疗远端食管贲门处狭窄; 对照组采用常规支架治疗远端食管贲门处狭窄。排除标准: 合并有严重心、肺功能衰竭、严重恶病质、凝血功能障碍者; 接近声带的高位食管狭窄; 预期寿命很短或病情严重的患者; 近期(3-6 wk)实施过大剂量放、化疗的患者; 不合作或精神病患者; 有内镜检查禁忌证者。观察指标包括: 抗反流支架和常规支架置入术后患者出现疼痛、支架移位、梗阻、胃食管反流、出血、食管胃穿孔。

1.2 方法

1.2.1 检索文献: 检索策略计算机检索PubMed(1978-2011)、EMbase(1966-2011)、CBM(1978-2011)、Cochrane Library(2011年第10期)和CNKI(1979-2011), 检索中、英文已发表的资料并追索纳入文献的参考文献。英文检索词包括: esophageal cancer, esophageal tumor, distal esophageal and gastric cardia, stenosis, stent, anti-reflux, randomized controlled trial。中文检索词包括: 食管肿瘤、食管癌、远端食管贲门、狭窄、支架、抗反流、随机对照试验。

1.2.2 方法学质量评价与资料提取: 由2位评价者独立检索文献、提取资料并再次核对, 如有分歧则通过征求第3方意见进行解决。纳入研究的方法学质量评价采用Cochrane Reviewer' Handbook 5.1的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)质量标准^[3]和吴泰相等^[4]对隐蔽分组和盲法的描述, 具体评价标准包括随机方法、隐蔽分组、医生和患者的盲法、数据统计者的盲法、不完整资料偏倚、选择性报告结果和其他潜在影响真实性的因素7项。如7项指标均符合则说明该研究的质量较高, 否则有产生相应偏倚的可能性。

统计学处理 采用Cochrane协作网提供的

■ 相关报道

Shim等在原来基础上增加抗反流瓣膜成为抗反流支架, 支架(S型长叶片瓣膜)比普通支架及D形支架明显更有效地预防食管反流; Schoppmeier等认为对于食管胃交界处的肿瘤并不推荐使用抗反流支架, 但对于期望寿命<6 mo需要快速缓解症状则使用支架治疗。

表1 纳入研究的偏倚风险评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	参与者与实施者的盲法	结果评估的盲法	不完整资料偏倚	选择性报告偏倚	其他潜在偏倚
Blomberg等 ^[5]	不清楚	低风险	高风险	低风险	低风险	低风险	不清楚
Sabharwal等 ^[6]	不清楚	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
Wenger等 ^[7]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
Homs等 ^[8]	低风险	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
Laasch等 ^[9]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚

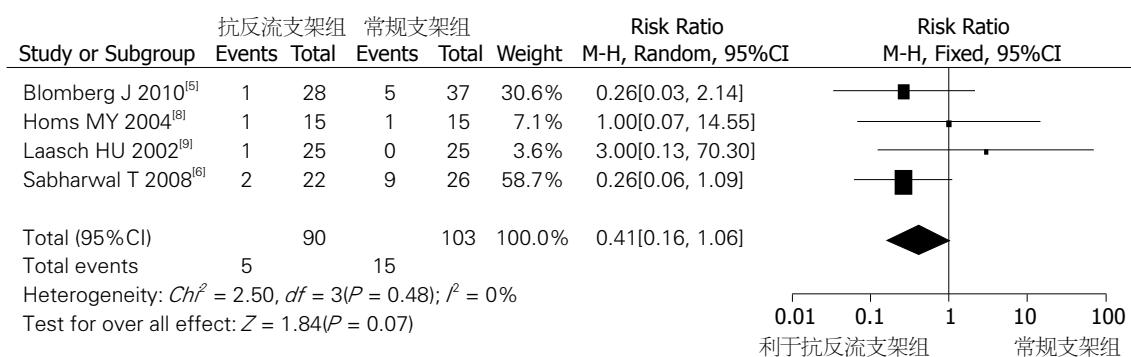


图1 抗反流与常规支架治疗远端食管贲门处狭窄食管癌患者术后疼痛比较的Meta分析.

RevMan5.1软件进行Meta分析。计数资料用相对危险度(relative risk, RR)及95%CI表示, 对度量衡单位相同的连续性变量采用加权均数差值(weighted mean difference, WMD), 单位不同者采用标化均数差值(standardized mean difference, SMD)。数据合并之前先对各研究的数据进行异质性检验, 若各研究间无异质性存在, 采用固定效应模型进行分析; 若各研究结果间存在异质性, 首先分析异质性来源, 如无明显临床异质性, 可采用随机效应模型分析。对无法定量合成者, 则通过描述予以定性评价。

2 结果

2.1 纳入研究的特征 按照预先制定的检索策略, 通过电子和手工检索共纳入5篇文献^[5-9], 均为RCTs。最终纳入英文文献5篇^[5-9], 中文文献0篇, 共234例患者, 试验组抗反流支架治疗食管良恶性狭窄组109例; 对照组采用常规支架治疗食管良恶性狭窄组125例。所纳入研究的方法学质量不高(表1)。

2.2 Meta分析

2.2.1 术后疼痛比较: 纳入的4个研究均比较了抗反流支架与常规支架治疗远端食管和贲门处狭窄术后出现疼痛的概率, 异质性检验结果显示各研究间无统计学异质性($P>0.05, I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示两

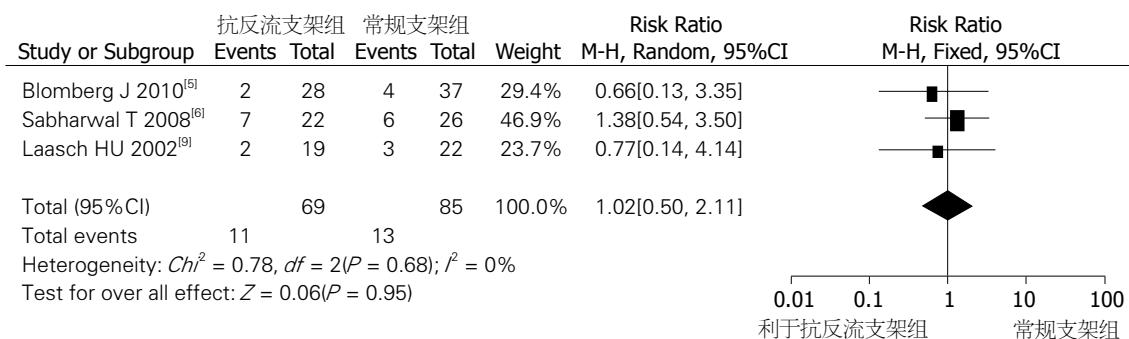
组差异无统计学意义($RR = 0.41, 95\%CI: 0.16, 1.06$, $P>0.05$ (图1))。

2.2.2 术后出现支架移位: 纳入的3个研究比较了抗反流支架与常规支架治疗远端食管和贲门处狭窄术后出现支架移位的情况, 异质性检验结果显示各研究间无统计学异质性($P>0.05, I^2 = 0\%$), 故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($RR = 1.02, 95\%CI: 0.50, 2.11$, $P>0.05$ (图2))。

2.2.3 术后出现阻塞: 纳入的4个研究均比较了抗反流支架与常规支架治疗远端食管和贲门处狭窄术后出现阻塞的情况, 异质性检验结果显示各研究间无统计学异质性($P>0.05, I^2 = 48\%$)。故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($RR = 1.02, 95\%CI: 0.52, 1.99$, $P>0.05$ (图3))。

2.2.4 术后出现反流: 纳入的2个研究均比较了抗反流支架与常规支架治疗远端食管和贲门处狭窄术后出现反流的情况, 异质性检验结果显示各研究间无统计学异质性($P>0.05, I^2 = 0\%$), 故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($RR = 1.68, 95\%CI: 0.52, 5.48$, $P>0.05$ (图4))。

2.2.5 术后出血: 纳入的4研究均比较了抗反流支架与常规支架治疗远端食管和贲门处狭窄术后出现出血的情况, 异质性检验结果显示各研



■创新盘点
本研究采用Cochrane系统评价方法,通过分析比较抗反流支架与常规支架治疗远端食管贲门处狭窄食管癌患者术后并发症,进而指导临床工作。

图 2 抗反流与常规支架治疗远端食管贲门处狭窄食管癌患者术后支架移位比较的Meta分析.

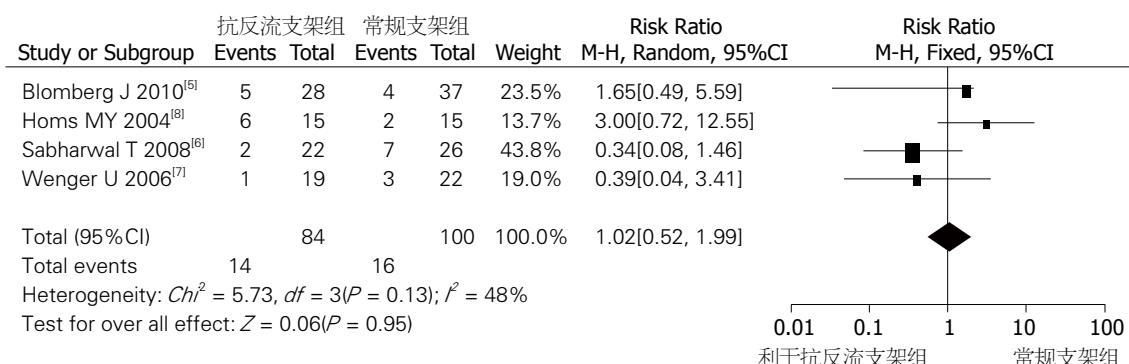


图 3 抗反流与常规支架治疗远端食管贲门处狭窄食管癌患者术后阻塞比较的Meta分析.

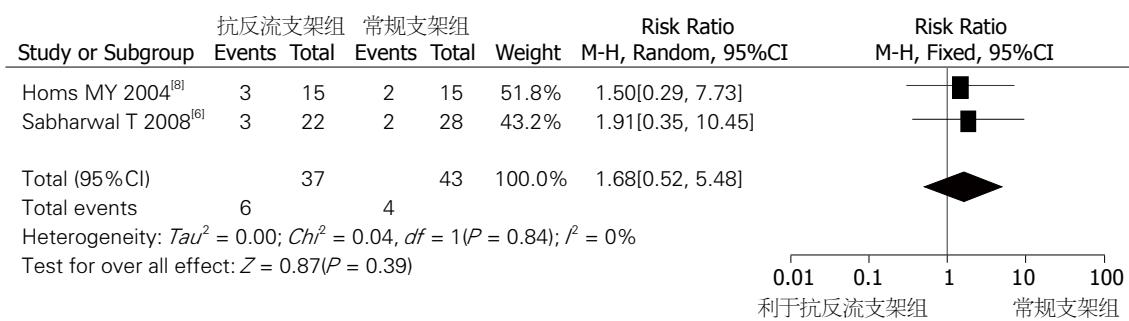


图 4 抗反流与常规支架治疗远端食管贲门处狭窄食管癌患者术后反流比较的Meta分析.

究间无统计学异质性($P>0.05, I^2 = 0\%$),故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(RR = 1.39, 95%CI: 0.44, 4.40), $P>0.05$ (图5).

2.2.6 术后出现胃食管穿孔:纳入的5个研究均比较了抗反流支架与常规支架治疗远端食管和贲门处狭窄后术后出现胃食管穿孔.异质性检验结果显示各研究间无统计学异质性($P>0.05, I^2 = 0\%$),故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(RR = 0.70, 95%CI: 0.25, 2.00), $P>0.05$ (图6).

3 讨论

目前国内外学者^[10-13]研究认为内镜下置入被膜

食管支架是治疗食管贲门良性狭窄的一种安全、有效的方法,可以较好地提高患者的生活质量.但对于食管胃交界处的肿瘤并不推荐使用抗反流支架. Shim等^[14]在原来的基础上增加抗反流瓣膜成为抗反流支架,该设计的新型支架(S型长叶片瓣膜)比普通支架及Do-支架可更有效地预防食管反流,虽然抗反流支架可以防止反流和误吸,但因其不能解决支架移位的问题,故限制了他的使用. Schppmeyer等^[15]发现胃食管交界处放置支架有很高的并发症(主要是支架移位和反流),因而他们认为对于食管胃交界处的肿瘤并不推荐使用抗反流支架,但对于期望寿命<6 mo需要快速缓解症状则使用支架治疗.通过此次研究显示:使用抗反流支架治疗

■应用要点

通过分析比较抗反流支架与常规支架治疗食管癌患者术后并发症远端食管贲门处狭窄,认为两者的疗效无明显差异,对临幊上食管癌患者术后并发症的治疗有积极的指导作用,期望在抗反流支架领域能够有所突破。

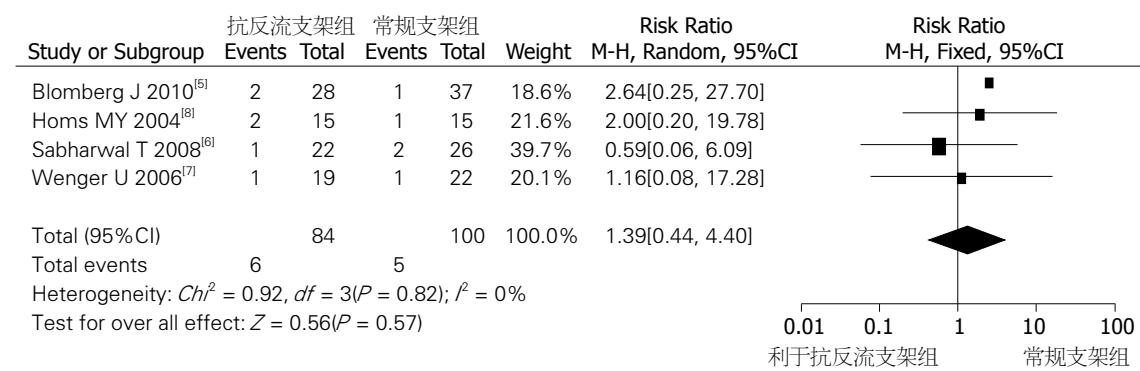


图 5 抗反流与常规支架治疗远端食管贲门处狭窄食管癌患者术后出血比较的Meta分析.

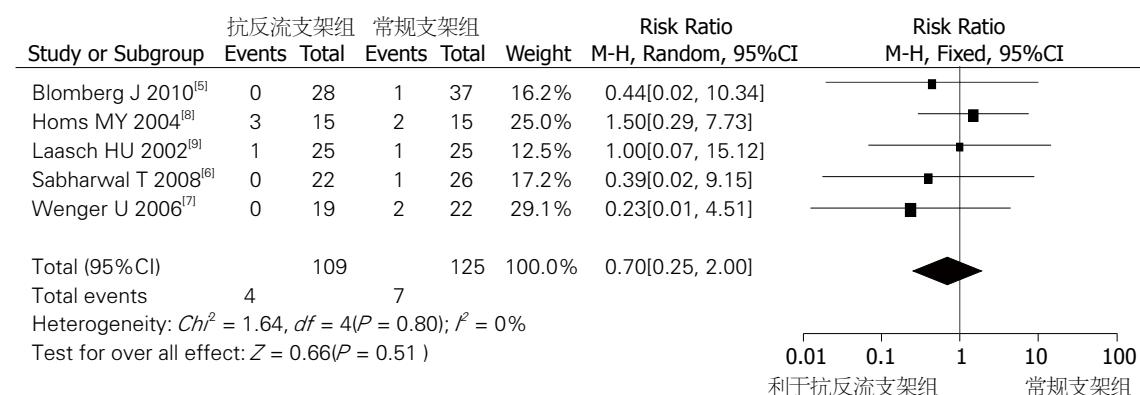


图 6 抗反流与常规支架治疗远端食管贲门处狭窄食管癌患者术后穿孔比较的Meta分析.

远端食管贲门处狭窄患者并不能防止食管反流。需指出的是,行食管支架置入手术必须掌握其适应证和禁忌证。

本系统评价结果显示:抗反流支架相对于常规支架,在改善术后出现疼痛、支架移位、梗阻、胃食管反流、出血、食管胃穿孔等方面没有显著性差异。上述结果表明临幊上使用食管支架治疗远端食管贲门处狭窄的随机对照研究数量较少,仅有的5篇文献按照Cochrane Reviewer's Handbook 5.1的RCT质量标准和吴泰相等的质量评价,结果都属于较低质量文献,目前相关文献存在如下不足:随机和盲法的实施存在严重不足,仅有的1篇文献中提到随机分组的具体方法,其余4篇文献中所谓随机只是随意性抽取部分病例作对照组,其实是没有真正完全随机化的,所以无法避免人为因素对结果产生的影响。5个研究^[5-9]报告结果数据均完整且均报告所有预先指定的主要结局指标,不存在报告偏倚和随访偏倚。2个研究^[7,9]未提及是否采用具体分配隐藏方案,4个研究^[6-9]研究均未提及采用盲法,因而可能存在实施和结果测量偏倚,从而影响结果的论证强度。本研究大多数试验例数在70例以下且都是单中心的研究,不同医疗

环境、人口自然特征等因素都可能会影响结果。食管支架成形术并发症的发生与病变的部位、支架的材料、性能、操作者的技术熟练程度以及患者本身多方面有关,因此在处理并发症时可采取以下措施:(1)胸骨后疼痛是支架置入后常见的并发症,许国铭等^[16]于1996年研发了防反流食管金属支架并将其应用于临床,胃食管反流的发生得到了有效控制;(2)在支架置入后1-2 wk内患者以流质、半流质食物为主,并且少食多餐,应忌过冷、过热食物以防其变形脱落。金属支架移位比塑料支架移位发生率低,且同为金属支架,由于支架金属材料不同其支架移位率也会有所不同^[17-19]。支架移位后可采用内镜下调整或移除支架,无效者可行外科剖腹或腹腔镜手术予以移除;(3)管腔再狭窄多发生于无覆膜或部分覆膜支架,再狭窄发生后可放置新的支架以缓解其狭窄^[20];(4)其他:如出血等。出血多为少量出血,可术后予止血药预防。

总之,抗反流支架相对于常规支架治疗食管贲门处狭窄患者的疗效和安全性需进一步的前瞻性临床随机试验和术后远期疗效观察的循证医学验证,如扩大样本量,采取多中心随机分组并进行隐蔽分组,尽可能采用盲法,随访期足够

■名词解释

食管支架置入术:在X线射线透视或内镜引导下,将支架置于食管病变管道的一系列技术,主要起狭窄或闭塞食管的重建和隔离食管瘘口的作用。

长, 采用意向性治疗分析方法, 选用对患者更有意义的结局指标如住院费用、生存率等, 进行高质量的随机对照试验来进一步验证其疗效与安全性。

4 参考文献

- 1 Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37 Suppl 8: S4-S66
- 2 van Hillegersberg R, Haringsma J, ten Kate FJ, Tytgat GN, van Lanschot JJ. Invasive carcinoma after endoscopic ablative therapy for high-grade dysplasia in Barrett's oesophagus. *Dig Surg* 2003; 20: 440-444
- 3 Higgins JPT, Green S. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies[OL]. In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 . 2011. [updated March 2011]
- 4 吴泰相, 刘关键. 隐蔽分组(分配隐藏)和盲法的概念实施与报告. 中国循证医学杂志 2007; 7: 222-225
- 5 Blomberg J, Wenger U, Lagergren J, Arnelo U, Agustsson T, Johnsson E, Toth E, Lagergren P. Antireflux stent versus conventional stent in the palliation of distal esophageal cancer. A randomized, multicenter clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 208-216
- 6 Sabharwal T, Gulati MS, Fotiadis N, Dourado R, Botha A, Mason R, Adam A. Randomised comparison of the FerX Ella antireflux stent and the ultraflex stent: proton pump inhibitor combination for prevention of post-stent reflux in patients with esophageal carcinoma involving the esophago-gastric junction. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 723-728
- 7 Wenger U, Johnsson E, Arnelo U, Lundell L, Lagergren J. An antireflux stent versus conventional stents for palliation of distal esophageal or cardia cancer: a randomized clinical study. *Surg Endosc* 2006; 20: 1675-1680
- 8 Homs MY, Wahab PJ, Kuipers EJ, Steyerberg EW, Grool TA, Haringsma J, Siersema PD. Esophageal stents with antireflux valve for tumors of the distal esophagus and gastric cardia: a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 695-702
- 9 Laasch HU, Marriott A, Wilbraham L, Tunnah S, England RE, Martin DF. Effectiveness of open versus antireflux stents for palliation of distal esophageal carcinoma and prevention of symptomatic gas-
- 10 陈维雄, 程英升, 杨仁杰, 李明华, 尚克中, 庄奇新, 陈尼维. 食管良性狭窄金属内支架介入治疗随访研究. 世界华人消化杂志 2002; 10: 333-336
- 11 Repici A, Conio M, De Angelis C, Battaglia E, Musso A, Pellicano R, Goss M, Venezia G, Rizzetto M, Saracco G. Temporary placement of an expandable polyester silicone-covered stent for treatment of refractory benign esophageal strictures. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 513-519
- 12 王志强, 王向东, 孙刚, 黄启阳, 杨云生. 全覆膜可取出金属支架治疗难治性食管良性狭窄. 中华消化内镜杂志 2005; 22: 376-379
- 13 郑文棋, 林海凤, 杨长青, 龚锦容, 吴荔珊, 张美金, 翁丽贤. 被膜食管支架治疗食管贲门良性狭窄32例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 830-833
- 14 Shim CS, Jung IS, Cheon YK, Ryu CB, Hong SJ, Kim JO, Cho JY, Lee JS, Lee MS, Kim BS. Management of malignant stricture of the esophagogastric junction with a newly designed self-expanding metal stent with an antireflux mechanism. *Endoscopy* 2005; 37: 335-339
- 15 Schoppmeyer K, Golsong J, Schiefke I, Mössner J, Caca K. Antireflux stents for palliation of malignant esophagocardial stenosis. *Dis Esophagus* 2007; 20: 89-93
- 16 许国铭, 李兆申, 王娜, 谢苏庆, 尹宁, 王震, 孟凯, 周鑫官, 张伯生, 刘有民, 沙正步. 防反流型金属自膨式食管支架的临床应用. 中华消化杂志 1998; 18: 229-231
- 17 Verschuur EM, Repici A, Kuipers EJ, Steyerberg EW, Siersema PD. New design esophageal stents for the palliation of dysphagia from esophageal or gastric cardia cancer: a randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 304-312
- 18 Siersema PD, Hop WC, van Blankenstein M, van Tilburg AJ, Bac DJ, Homs MY, Kuipers EJ. A comparison of 3 types of covered metal stents for the palliation of patients with dysphagia caused by esophagogastric carcinoma: a prospective, randomized study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 145-153
- 19 Neyaz Z, Srivastava DN, Thulkar S, Bandhu S, Gamanagatti S, Julka PK, Chattopadhyaya TK. Radiological evaluation of covered self-expandable metallic stents used for palliation in patients with malignant esophageal strictures. *Acta Radiol* 2007; 48: 156-164
- 20 Homann N, Noftz MR, Klingenberg-Noftz RD, Ludwig D. Delayed complications after placement of self-expanding stents in malignant esophageal obstruction: treatment strategies and survival rate. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 334-340

■同行评价

本研究采用目前较为科学的评价方法, 构思新颖, 设计合理, 结果可靠, 讨论中肯, 这对临幊上食管癌患者术后并发症的治疗有积极的指导作用。

编辑 张姗姗 电编 闫晋利