

Meta 分析

DOI: 10.11699/cyxb20130624

腹腔镜胆囊切除术联合术中内镜下括约肌切开术治疗
胆囊结石合并胆总管结石的 Meta 分析

李 辉, 朱卓立, 吴 堃, 李生伟

(重庆医科大学附属第二医院肝胆外科, 重庆 400010)

【摘要】目的:系统评价腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)联合术中内镜下括约肌切开术(intra-operative endoscopic sphincterotomy, IOES)与 LC 联合术前内镜下括约肌切开术(preoperative endoscopic sphincterotomy, POES)治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床疗效。**方法:**检索 Cochrane Library、PubMed、EMbase、中国生物医学数据库等, 查找 1990 年 5 月至 2012 年 5 月发表的关于 LC+IOES 和 LC+POES 治疗胆囊结石合并胆总管结石的随机对照试验, 采用 RevMan5.0 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 5 个随机对照试验, 合计 631 例患者。Meta 分析结果表明:与 LC+POES 相比, LC+IOES 能够降低内镜逆行胰胆管造影/括约肌切开术(endoscopic retrograde cholangio pancreatography/sphincterotomy, ERCP/S)术后并发症[RR=0.46, 95%CI (0.24, 0.88), $P=0.02$], 尤其是胰腺炎的发生率[RR=0.21, 95%CI (0.06, 0.71), $P=0.01$], 缩短住院天数[WMD=-2.13, 95%CI (-2.70, -1.56), $P<0.000\ 01$]和减少住院费用[WMD=-352.61, 95%CI (-637.18, -68.03), $P=0.02$];两组在手术成功率上无统计学意义[RR=1.00, 95%CI (0.94, 1.07), $P=0.99$]。**结论:**LC+IOES 治疗胆囊结石合并胆总管结石是安全有效的, 值得在临床上推广应用。**【关键词】**腹腔镜胆囊切除术; 内镜下括约肌切开术; 胆囊结石合并胆总管结石; Meta 分析

【中国图书分类法分类号】R657.4+2

【文献标志码】A

【投稿日期】2012-06-01

Meta analysis of laparoscopic cholecystectomy combined with intra-operative
endoscopic sphincterotomy for cholecysto-choledocholithiasis

LI Hui, ZHU Zhuoli, WU Kun, LI Shengwei

(Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To systematically evaluate the effectiveness of laparoscopic cholecystectomy (LC) combined with either intra-operative or preoperative endoscopic sphincterotomy (IOES or POES) in the treatment of cholecysto-choledocholithiasis. **Methods:** Cochrane Library, PubMed, EMbase and CBM data bases were searched to identify randomized controlled trials (RCTs) published between May 1990 and May 2012 in which the effectiveness of LC+IOES was compared with that of LC+POES. Meta analysis was performed using the software RevMan5.0. **Results:** Five RCTs with 631 patients were included. Meta analysis revealed that compared with those of LC+POES, LC+IOES significantly reduced the postoperative complication rate of endoscopic retrograde cholangio pancreatography/sphincterotomy (ERCP/S) ($RR=0.46$, 95%CI (0.24, 0.88), $P=0.02$), especially that of acute pancreatitis ($RR=0.21$, 95%CI (0.06, 0.71), $P=0.01$); shorten hospital duration (WMD=-2.13, 95%CI (-2.70, -1.56), $P<0.000\ 01$) and reduced hospitalization cost (WMD=-352.61, 95%CI (-637.18, -68.03), $P=0.02$). There was no difference between the two groups regarding the successful rate of surgery ($RR=1.00$, 95%CI (0.94, 1.07), $P=0.99$). **Conclusion:** LC+IOES is effective and safe in the treatment of cholecysto-choledocholithiasis and worth clinical promotion.

【Key words】laparoscopic cholecystectomy; endoscopic sphincterotomy; cholecysto-choledocholithiasis; Meta analysis

据文献[1]报道, 有 15%~18% 的胆囊结石患者合并胆总管结石。目前针对胆囊结石合并胆总管结

石的微创治疗常采用多镜联合的方式, 主要包括: 完全腹腔镜下胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)联合胆总管探查术、内镜下括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)联合 LC^[2](包括 LC 术前、术中和术后联合)。对于第二种手术方式, 大

作者介绍: 李 辉, Email: lihui2345@163.com,

研究方向: 胆道结石的微创治疗。

通信作者: 李生伟, Email: cqslw@yahoo.com.cn。

多数外科医生习惯于先行 EST,后行 LC。然而,LC 术中联合 EST(intra-operative endoscopic sphincterotomy, IOES)也已成为治疗胆囊结石合并胆总管结石的微创术式^[3],但在我国应用并不广泛。目前对于 LC+IOES 与 LC 术前联合 EST(preoperative endoscopic sphincterotomy, POES)治疗胆道结石的疗效存在着较多争议。因此,本研究收集了相关文献,对 LC+IOES 与 LC+POES 治疗胆囊结石合并胆总管结石的术后疗效进行 Meta 分析,获得最佳的循证医学证据,以指导临床工作。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 有关 LC+IOES 与 LC+POES 治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床随机对照试验。

1.1.2 研究对象 影像学诊断为胆囊结石合并胆总管结石或胆囊结石合并胆总管可疑结石的患者。年龄>18 岁,术前未合并急性胰腺炎、急性化脓性胆管炎以及胆管恶性肿瘤,既往无上腹部手术史等。

1.1.3 干预措施 试验组行 LC+IOES 和对照组行 LC+IOES。

1.1.4 内镜逆行观察指标 包括手术成功率、内镜逆行胰胆管造影/括约肌切开术(endoscopic retrograde cholangio pancreatography/sphincterotomy, ERCP/S)术后并发症、胰腺炎、住院天数、住院费用等。

1.1.5 排除标准 ①非随机对照的研究,包括无对照的研究、回顾性队列研究、病例对照研究等;②动物实验;③干预措施超出上述类型外的研究;④观察指标不符合纳入标准的研究;⑤文献数据资料不完整无法利用的;⑥重复发表以及文献质量低的研究。

1.2 检索策略

在 Cochrane Library、PubMed、EMbase、中国生物医学数据库上检索 1990 年 5 月至 2012 年 5 月发表的关于 LC+IOES 与 LC+POES 治疗胆囊结石合并胆总管结石的随机对

照试验的文献。检索的关键词或字段:bile duct stone* OR gall* stone* OR cholelithiasis OR common bile duct calculi、laparoscopic cholecystectomy* OR endoscopic retrograde cholangiopancreatograph* OR ERCP OR endoscopic sphincterotomy* OR EST、胆囊结石、胆总管结石、腹腔镜胆囊切除术、内镜下括约肌切开术。并查阅所有入选文献所引用的参考文献并按照相应标准予以纳入或剔除,以提高文献查全率。

1.3 文献质量的评价

由 2 位评价员独立进行文献选择、质量评价和资料提取,并交叉核对,若遇分歧,讨论解决。纳入随机对照试验采用改良后的 Jadad 评分标准来进行评价。

1.4 统计分析方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.0 软件进行 Meta 分析。二分量变量用相对危险度(risk ratio, RR)及 95%可信区间(credibility interval, CI)表示,连续性变量采用加权均数差值(weighted mean difference, WMD)及 95%CI 表示。数据合并之前先对各研究的数据进行异质性检验(χ^2 检验),若异质性检验结果 $P>0.05$ 时,认为各研究具有同质性,采用固定效应模型进行分析;当异质性检验结果 $P\leq 0.05$ 时,认为各研究结果间有异质性,采用随机效应模型分析。若连续性变量未提供标准差,仅提供了均数和 P 值,根据 Cochrane 系统评价员手册 5.0 版本,通过 P 值计算标准差,所得标准差即是实验组的标准差,也是对照组的标准差。

2 结果

2.1 研究描述及质量评价

最初共检索出 408 篇文献,经逐篇查阅、分析、评价后,最终共纳入 5 篇随机对照试验,共 631 例患者,其中 LC+IOES 组 313 例,LC+POES 组共 318 例。纳入研究的基本特征及方法学质量评价见表 1、2。

2.2 Meta 分析的结果

2.2.1 手术成功率 纳入的 5 个研究均比较了 LC+IOES 与 LC+POES 治疗的手术成功率。异质性检验结果显示各研究间有异质性($P=0.03$, $I^2=62\%$),故采用随机效应模型进行 Meta

表 1 纳入研究的基本特征

Tab.1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	例数		年龄(岁)		性别 (男/女)		手术成功 (例)		ERCP/S	并发症 (例)		胰腺炎 (例)		住院天数(d) ($\bar{x} \pm s$)		住院费用(欧元) ($\bar{x} \pm s$)	
	IOES	POES	IOES	POES	IOES	POES	IOES	POES		IOES	POES	IOES	POES	IOES	POES		
Elgeidie A A, 2011 ^[4]	98	100	31.2	27.5	25/73	29/71	94	96	2	2	0	0	1.3	3 ^a	UN	UN	
Lella F, 2006 ^[5]	60	60	≤60	≤60	27/33	25/35	58	60	3	8	0	6	3	6 ^b	UN	UN	
Morino M, 2006 ^[6]	46	45	56.6	63.1	15/31	20/25	44	36	1	3	1	0	4.3 ± 3.1	8 ± 5.5	2 829	3 834 ^a	
Rabago L R, 2006 ^[7]	59	64	UN	UN	UN	UN	52	62	3	12	1	8	5 ± 3	8 ± 5	2 414 ± 776	2 708 ± 904	
Tzovaras G, 2012 ^[8]	50	49	66	69	23/27	23/26	47	44	3	2	0	0	4	5.5 ^c	UN	UN	

注:a, $P<0.05$; b, $P<0.001$; c, $P=0.0004$; UN:未提及

分析,结果显示 2 组差异无统计学意义[RR=1.00,95%CI (0.94,1.07), $P=0.99$](图 1),可认为 2 组在手术成功率上没有明显差异。

2.2.2 ERCP/S 术后并发症 纳入的 5 个研究均比较了 LC+IOES 与 LC+POES 治疗的 ERCP/S 术后并发症(胰腺炎、出血、穿孔、胆管炎、胃肠道溃疡等)。异质性检验结果显示各研究间具有同质性($P=0.51$, $I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示 2 组差异有统计学意义[RR=0.46,95%CI(0.24,0.88), $P=0.02$](图 2),可认为 LC+IOES 组的 ERCP/S 术后并发症的发生风险减少了 54%。

2.2.3 胰腺炎 纳入的 5 个研究均比较了 LC+IOES 与 LC+POES 治疗的术后胰腺炎的发生率。异质性检验结果显示各研究间具有同质性($P=0.19$, $I^2=40\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示 2 组差异有统计学意义[RR=0.21,

95%CI(0.06,0.71), $P=0.01$](图 3),可认为 LC+IOES 组的术后胰腺炎发生风险减少了 79%。

2.2.4 住院天数 纳入的 5 个研究均比较了 LC+IOES 与 LC+POES 治疗的住院天数,异质性检验结果显示各研究间具有同质性($P=0.10$, $I^2=49\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示 2 组差异有统计学意义[WMD=-2.13,95%CI (-2.70,-1.56), $P<0.000\ 01$](图 4),可认为 LC 术中 EST 组的住院天数少于 LC+POES 组。

2.2.5 住院费用 有 2 个研究比较了 LC+IOES 与 LC+POES 治疗的住院费用,异质性检验结果显示各研究结果之间具有同质性($P=0.18$, $I^2=45\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示 2 组差异有统计学意义[WMD=-352.61,95%CI (-637.18,-68.03), $P=0.02$](图 5),可认为 LC+IOES 组的住院费用少于 LC+POES 组。

表 2 纳入研究的方法学质量评价

Tab.2 Methodological quality evaluation of included studies

纳入研究	随机序列产生方法	随机化隐藏	盲法	退出与失访	Jadad评分(分)*	质量
Elgeidie A A, 2011 ^[4]	1	2	0	1	4	高
Lella F, 2006 ^[5]	2	1	0	1	4	高
Morino M, 2006 ^[6]	2	2	0	1	5	高
Rabago L R, 2006 ^[7]	2	1	0	1	4	高
Tzovaras G, 2012 ^[8]	2	2	0	1	5	高

* 采用改良后的 Jadad 评分标准(1~3 为低质量,4~7 为高质量)

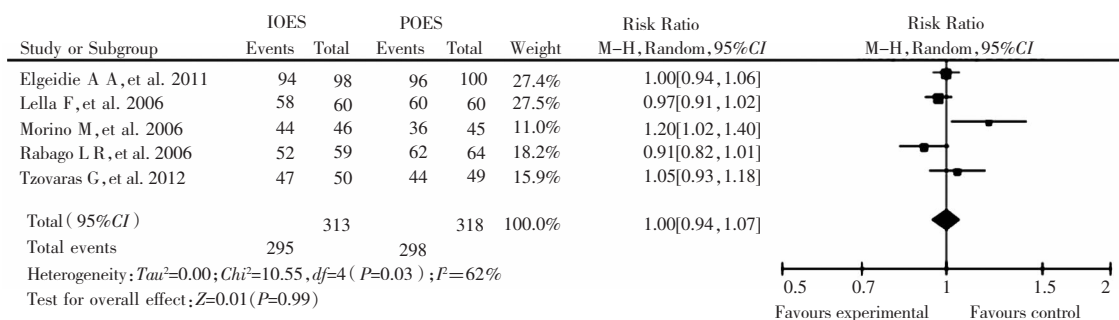


图 1 LC+IOES 与 LC+POES 治疗的手术成功例对比

Fig.1 Comparison of successful cases in LC+IOES and LC+POES groups

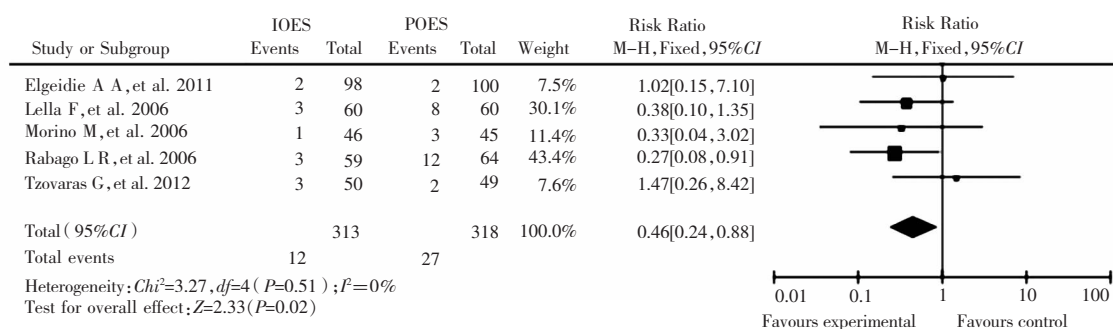


图 2 LC+IOES 与 LC+POES 治疗的 ERCP/S 术后并发症对比

Fig.2 Comparison of post-ERCP/S complications in LC+IOES and LC+POES groups

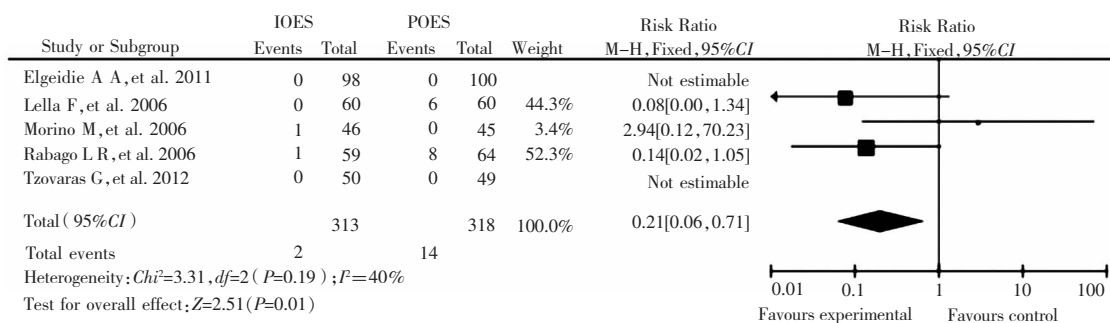


图 3 LC+IOES 与 LC+POES 治疗的术后胰腺炎发生率对比

Fig.3 Comparison of acute pancreatitis incidences in LC+IOES and LC+POES groups

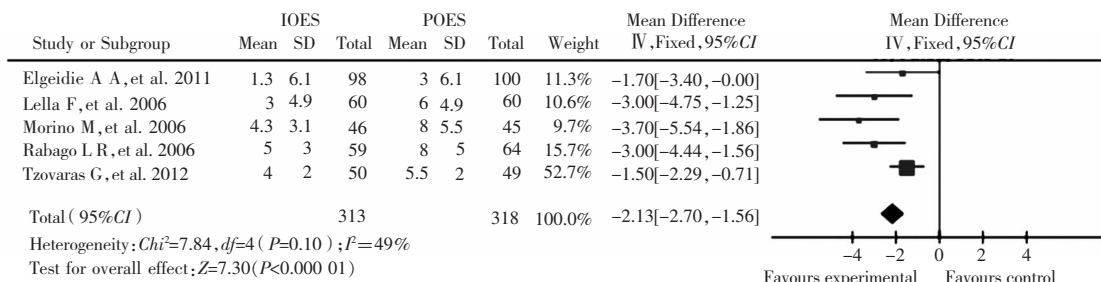


图 4 LC+IOES 与 LC+POES 治疗的住院天数对比

Fig.4 Comparison of hospital duration in LC+IOES and LC+POES groups

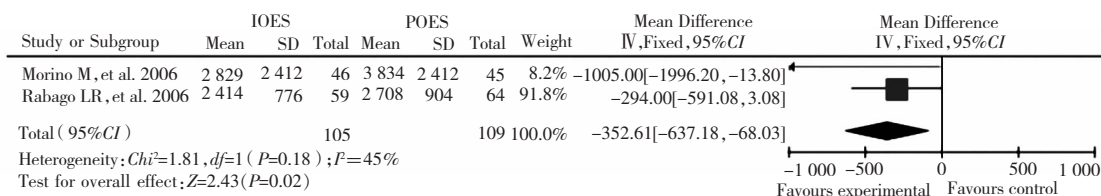


图 5 LC+IOES 与 LC+POES 治疗的住院费用对比

Fig.5 Comparison of hospitalization cost in LC+IOES and LC+POES groups

3 讨论

随着腹腔镜和内镜技术的不断发展,腹腔镜和内镜的联合应用已经成为微创治疗胆石症的主要方式。LC+POES 是目前我国最常用的治疗胆囊结石合并胆总管结石的微创方法,其优点:EST 解除胆道梗阻,引流胆汁减轻炎症反应,利于 EST 术后 LC 的进行;可了解胆管系统的解剖形态,减少 LC 胆道损伤的可能性;如果术前 EST 取石失败,也可改 LC 为传统的开腹胆囊+胆总管探查术。缺点是 EST 取出胆总管结石后,在 LC 术前或术中胆囊结石可能会再次掉入胆总管,需改变手术方式或再次行 EST 治疗。然而,LC+IOES 的手术方式是由 Deslandres 等^[9]在 1993 年提出的,该方式是在 LC 的同时行术中胆

道造影,若明确胆总管结石后,从胆囊管的位置插入导丝经过胆总管到达十二指肠大乳头,从而指导十二指肠镜下的插管,最后通过切开括约肌应用网篮或气囊取石^[3];若术中胆道造影结果是阴性,则仅行 LC 术。目前,LC+IOES 在我国应用并不广泛,但根据国内外已发表文章^[10-12]认为,该方式具有安全有效、术后并发症少,可避免不必要的 ERCP 及因术后 ERCP 失败而致患者再次手术等优点。其缺点是:LC 要求患者仰卧位,常规 EST 是在俯卧位下完成的,然而术中 EST 需在仰卧位下完成,这就增加了手术难度,需要熟练的内镜操作技术^[13];术中 ERCP 会引起胃和肠管的积气,影响 LC 术的视野,增加了手术困难。

该研究在手术安全性方面主要观察术后并发症的发生率,2 组的主要并发症是胰腺炎、出血、穿

孔、胆管炎、胃肠道溃疡等。LC+IOES 组能够减少患者 ERCP/S 术后的并发症,尤其是术后胰腺炎的发生。这可能与 LC+IOES 术中导丝的使用有关,导丝能够显示十二指肠乳头的位置和胆管的解剖形态,在导丝的引导下插管可以减少反复插管的次数,降低胆胰管和乳头括约肌充血水肿的发生率。

此外,LC+IOES 组能够明显减少患者住院天数和住院费用。其原因可能是:①LC+IOES 术是在 1 次麻醉下,完成腹腔镜和内镜联合处理胆囊和胆总管结石;而 LC+POES 术是先行 EST 取石术,二期行胆囊切除术,患者需忍受 2 次痛苦,延长了住院时间,增加了住院费用。②LC+IOES 术后并发症较 LC+POES 少,减少了术后治疗并发症的时间和费用。

综上所述,与 LC+POES 相比,LC+IOES 能够降低 ERCP/S 术后并发症,尤其是术后胰腺炎的发生率,缩短了住院天数,减少了住院费用;两组在手术成功率上无统计学意义。所以,LC+IOES 治疗胆囊结石合并胆总管结石是安全有效的,值得在临床上推广应用。

该研究采用 Meta 分析评估了 LC+IOES 与 LC+POES 治疗胆囊结石合并胆总管结石的疗效,给临床上胆道结石的微创治疗提供了新的思路,并且为术中双镜结合治疗胆道结石提供了循证医学的证据。虽然目前 LC+IOES 在我国应用并不多,但它具有安全有效、术后并发症少、住院时间短、住院费用少、患者承受痛苦少、可避免不必要的 ERCP 及因术后 ERCP 失败而致患者再次手术等优点。随着内镜和腔镜技术的不断完善与发展,LC+IOES 在我国的临床应用会逐渐增多的,该术式值得在临床上普遍推广。同时,该研究也存在一些局限性。首先,文献检索可能不够全面。其次,本研究共纳入 5 个随机对照试验,文献质量评分都较高,但纳入样本量较少,仅 631 例。因此,上述结论尚需开展多中心、大样本的随机对照试验加以验证。

参 考 文 献

- [1] 吴阶平,裘法祖.黄家驷外科学[M].7 版,北京:人民卫生出版社,2008:1802.
- [2] Hong D F, Xin Y, Chen D W. Comparison of laparoscopic cholecystectomy combined with intraoperative endoscopic sphincterotomy and laparoscopic exploration of the common bile duct for cholecystocholedocholithiasis[J]. Surg Endosc, 2006, 20(3): 424-427.
- [3] 张建,黄耀,吴孟超.腹腔镜术中联合内镜在治疗胆囊结石合并肝外胆管结石的应用前景[J].中华肝胆外科杂志,2011,17(8): 685-687.
- [4] Zhang J, Huang Y, Wu M C. Laparoendoscopic rendezvous in cholecystocholedocholithiasis[J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 2011, 17(8): 685-687.
- [5] Elgeidie A A, Elebidy G K, Naeem Y M. Preoperative versus intraoperative endoscopic sphincterotomy for management of common bile duct stones[J]. Surg Endosc, 2011, 25(4): 1230-1237.
- [6] Lella F, Bagnolo F, Rebuffat C, et al. Use of the laparoscopic-endoscopic approach, the so-called 'rendezvous' technique, in cholecystocholedocholithiasis: a valid method in cases with patient-related risk factors for post-ERCP pancreatitis[J]. Surg Endosc, 2006, 20(3): 419-423.
- [7] Morino M, Baracchi F, Miglietta C, et al. Preoperative endoscopic sphincterotomy versus laparoendoscopic rendezvous in patients with gallbladder and bile duct stones[J]. Ann Surg, 2006, 244(6): 889-893.
- [8] Rabago L R, Vicente C, Soler F, et al. Two-stage treatment with preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) compared with single-stage treatment with intraoperative ERCP for patients with symptomatic cholelithiasis with possible choledocholithiasis[J]. Endoscopy, 2006, 38(8): 779-786.
- [9] Tzovaras G, Baloyannis I, Zachari E, et al. Laparoendoscopic rendezvous versus preoperative ERCP and laparoscopic cholecystectomy for the management of cholecystocholedocholithiasis: interim analysis of a controlled randomized trial[J]. Ann Surg, 2012, 255(3): 435-439.
- [10] Deslandres E, Gagner M, Pomp A, et al. Intraoperative endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones during laparoscopic cholecystectomy[J]. Gastrointest Endosc, 1993, 39(1): 54-58.
- [11] Ghazal A H, Sorour M A, El-Riwini M, et al. Single-step treatment of gall bladder and bile duct stones: a combined endoscopic-laparoscopic technique[J]. Int J Surg, 2009, 7(4): 338-346.
- [12] Jakobsen H L, Vilmann P, Rosenberg J. Endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones during laparoscopic cholecystectomy is safe and effective[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2011, 21(6): 450-452.
- [13] 包海标,徐毅,吕宾,等. LC 联合术中 ERCP 一期治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(9): 922-924.
- [14] Bao H B, Xu Y, Lv B, et al. LC combined with intraoperative ERCP for the onestage treatment of gallbladder stone with choledocholithiasis[J]. J Clin Hepatol, 2011, 27(9): 922-924.
- [15] Ferreira L E, Baron T H. Comparison of safety and efficacy of ERCP performed with the patient in supine and prone positions[J]. Gastrointest Endosc, 2008, 67(7): 1037-1043.

(责任编辑:关蕴良)