

## Meta分析

DOI: 10.11699/cyxb20131215

## D2淋巴结清扫术与 D3 淋巴结清扫术治疗胃癌的 Meta 分析

魏茂强<sup>1</sup>, 姜雷<sup>2</sup>, 李育泉<sup>1</sup>, 窠文博<sup>1</sup>, 关泉林<sup>2</sup>

(兰州大学 1. 第一临床医学院; 2. 第一医院肿瘤外科, 兰州 730000)

**【摘要】目的:**系统评价 D2 淋巴结清扫术式和 D3 淋巴结清扫术式(后简称 D2 术式和 D3 术式)在胃癌根治术中的安全性和有效性。**方法:**计算机检索 PubMed、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库,此外,手工检索了本领域的相关杂志,全面检索 D2 术式和 D3 术式治疗胃癌的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)。对纳入文献进行方法学质量评价,用 RevMan 5.1 软件进行统计分析。**结果:**共纳入 6 篇 RCTs, Meta 分析结果显示: D2 术式和 D3 术式治疗胃癌在围手术期病死率[优势比(odds ratio, OR)=1.01, 95%可信区间(confidence interval, CI)=0.44~2.32]、术后总并发症的发生率(OR=1.53, 95%CI=0.81~2.89)、5 年生存率(OR=1.08, 95%CI=0.81~1.44)、术后复发率(OR=0.89, 95%CI=0.67~1.81)方面差异无统计学意义( $P=0.980, 0.190, 0.590, 0.410$ )。D3 术式淋巴瘘(OR=0.66, 95%CI=0.01~0.50)和顽固性腹泻(OR=0.11, 95%CI=0.01~0.90)的发生率高,而 D2 术式肺部感染发生率高(OR=3.71, 95%CI=1.43~9.61),差异均有统计学意义( $P=0.009, 0.040, 0.007$ )。2 种术式在术后吻合口瘘、胰瘘、腹腔脓肿、术后出血、伤口感染、二次手术发生率、肠梗阻等发生率差异无统计学意义( $P=0.240, 0.500, 0.080, 0.400, 0.710, 0.570, 0.960$ )。D3 术式手术时间长[加权均数差(weighted mean difference, WMD)=-154.86 min, 95%CI=1.04~4.18]、术中失血量大(WMD=301 ml, 95%CI=151.55~450.45),差异有统计学意义( $P=0.008, 0.000$ );但在术后平均住院天数(WMD=1.77 d, 95%CI=-1.65~5.15)和术中平均输血量(WMD=-138.47 ml, 95%CI=-379.96~-103.01)方面差异均无统计学意义( $P=0.310, 0.260$ )。**结论:**当前证据表明与 D2 术式相比, D3 术式不能使胃癌患者生存受益且手术风险高,不推荐常规应用。

**【关键词】**胃癌; D2 淋巴结清扫术; D3 淋巴结清扫术; 随机对照试验; Meta 分析

**【中国图书分类法分类号】**R735.2

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2012-11-28

D2 lymphadenectomy and D3 lymphadenectomy for gastric cancer:  
a Meta-analysisWEI Maoqiang<sup>1</sup>, JIANG Lei<sup>2</sup>, LI Yuquan<sup>1</sup>, KE Wenbo<sup>1</sup>, GUAN Quanlin<sup>2</sup>

(1. the First Clinical Medical College; 2. Department of Oncology Surgery, the First Hospital, Lanzhou University)

**【Abstract】Objective:** To evaluate the safety and effectiveness of D2 lymphadenectomy and D3 lymphadenectomy in the treatment of gastric cancer. **Methods:** PubMed, Cochrane Library, Chinese biomedicine literature database, Chinese journal full-text database and Chinese scientific journal full-text database were searched to identify randomized controlled trials(RCTs) comparing D2 with D3 lymphadenectomy for gastric cancer. We also hand-searched related key Chinese journals to identify potential studies. Quality of the included studies was assessed and Meta analysis was performed using RevMan 5.1 software. **Results:** Six RCTs were included. Meta analysis showed that there was no significant difference between D2 group and D3 group in terms of postoperative mortality(odds ratio (OR)=1.01, 95%confidence interval(95%CI)=0.44 to 2.32), incidence of overall postoperative complications(OR=1.53, 95%CI=0.81 to 2.89), five-year overall survival rate(OR=1.08, 95%CI=0.81 to 1.44) and recurrence rate(OR=0.89, 95%CI=0.67 to 1.81) ( $P=0.980, 0.190, 0.590, 0.410$ ). D3 group had higher incidence of postoperative lymphatic fistula(OR=0.66, 95%CI=0.01 to 0.50) and intractable diarrhea(OR=0.11, 95%CI=0.01 to 0.90), but D2 group had higher pulmonary infection rate(OR=3.71, 95%CI=1.43 to 9.61) when doing comparison with statistical differences( $P=0.009, 0.040, 0.007$ ). No difference was found between two groups regarding incidence of anastomotic leakage, pancreatic fistula, abdominal abscess, upper gastrointestinal bleeding, wound infection, reoperation rate and intestinal obstruction( $P=0.240, 0.500, 0.080, 0.400, 0.710, 0.570, 0.960$ ). D3 group had longer operation time(weighted mean difference(WMD)=-154.86, 95%CI=1.04 to 4.18) and more intraoperative blood loss volume(WMD=301 ml, 95%CI=151.55 to 450.45) compared with those of D2 group( $P=0.008, 0.000$ ). No statistically significant difference was existed in mean intraoperative blood transfusion volume(WMD=-138.47 ml, 95%CI=-379.96 to -103.01) and hospitalization time(WMD=1.77 d, 95%CI=-1.65 to 5.15) between groups( $P=0.31, 0.26$ ). **Conclusions:** Current evidence suggests that D3 lymphadenectomy has no survival advantage

作者介绍:魏茂强, Email: 554611074@qq.com,

研究方向:胃肠外科。

通信作者:关泉林, Email: ldyyzlw2012@163.com。

基金项目:兰州大学第一医院院内基金资助项目(编号: Idyyynqn 201103)。

and has higher operation risk when compared with D2 lymphadenectomy, therefore is not recommend for routine use.

**【Key words】**gastric cancer; D2 lymphadenectomy; D3 lymphadenectomy; randomized controlled trials; Meta analysis

胃癌是目前全球最常见的恶性肿瘤之一,有资料报道 2008 年全球胃癌新发病例 98.9 万,中国为 46.3 万,占 46.8%;同期全球死于胃癌的病例共 73.7 万,中国为 35.2 万,占 47.8%。胃癌在癌症死因中位列第 2<sup>[1]</sup>,是我国最常见的恶性肿瘤,发病率和病死率分别位列第 2 位、第 3 位<sup>[2]</sup>。目前,胃癌的治疗方法主要有外科手术、放疗、化疗,其中外科手术切除仍是治疗胃癌最主要的方法,也是唯一有可能治愈胃癌方法。国际抗癌联盟及日本胃癌规约均认为淋巴结转移情况是评价胃癌预后的独立且重要的因素<sup>[3-4]</sup>。因此,胃癌的淋巴结清扫程度与胃癌预后关系密切。一项研究显示:在欧洲国家胃癌的 5 年生存率只有 24.1%<sup>[5]</sup>,而在日本其 5 年存活率高达 60%<sup>[6]</sup>,究其原因除了跟日本的早期胃癌比例较多有关外,还可能跟其治疗策略有关。日本学者 Yonemura 等<sup>[7]</sup>的研究表明:胃癌患者发生腹主动脉旁淋巴结转移的患者,接受 D3 淋巴结清扫术(下简称 D3 术式)后其 5 年生存率可高达 20%,为此日本从 1980 年就开始对 T2b~T4 期的胃癌进行了 D3 术式,但是前瞻性随机试验显示与 D2 淋巴结清扫术(下简称 D2 术式)相比 D3 术式并不能使远期生存率收益<sup>[8-9]</sup>,对 D3 术式的价值目前存在争议。因此,本研究采用 Meta 分析的方法对胃癌淋巴结清扫 D2 术式和 D3 术式的有效性和安全性进行评价,以期为临床实践提供高级别的证据。

## 1 资料和方法

### 1.1 文献纳入标准和排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs), 无论是否采取随机隐藏或盲法, 语种不限。

1.1.2 研究对象 经过病理学或细胞学确证为胃癌的患者, 重要脏器功能正常。

1.1.3 干预措施 D2 术式与 D3 术式。D2 术式范围是在 D1 术式的基础上再清扫第 7~11 组淋巴结, D3 术式是指在 D2 术式的基础上再清扫腹主动脉旁淋巴结(也称 D4 术式或是 D2+根治术)。

1.1.4 测量指标 围手术期死亡率(术后 1 个月内任何原因导致死亡均归为围手术期死亡)、术后并发症(包括肺部感染、术后出血、二次手术、腹腔脓肿、顽固性腹泻、淋巴瘘、肠梗阻、伤口感染等)、术中失血、平均术中输血量、手术时间、住院时间、5 年总生存率。

### 1.2 检索策略

1.2.1 计算机检索 按照事先已制订的检索策略检索了 Cochrane Library(2012 年第 4 期)、PubMed(1966 年 1 月-2012 年 4 月)、EMbase(1974 年 1 月-2012 年 4 月)和中国生物医学文献数据库(1978 年 1 月-2012 年 4 月)、中文科技期刊数据库(1989 年 1 月-2012 年 4 月)、中国学术期刊全文数据库

(1992 年 1 月-2012 年 4 月)和万方数据库(止于 2012 年 4 月)。手工检索该领域重要的杂志。用 Google Scholar、Medical Martix 等搜索引擎在互联网上查找相关文献, 追查已纳入文献的参考文献, 与本领域的专家、通讯作者等联系以获取以上检索未发现的相关信息。收集所有比较 D2 术式和 D3 术式的 RCTs。RCTs 检索遵循 Cochrane 系统评价手册 5.1 中描述的 RCTs 检索策略。检索词根据具体数据库调整, 所有检索采用主题词与自由词相结合的方式, 所有检索策略通过多次预检索后确定。

1.2.2 检索词 中文检索词为:胃癌、胃肿瘤、淋巴结清除术、胃切除术、胃癌根治术、随机试验、D2+、D2、D3、D4; 英文检索词为:gastric cancer, stomach neoplasms, lymph node was cleared, lymph node dissection, randomized controlled trial, double blind method, single-blind method, D2+, D2, D3, D4。

### 1.3 文献筛选和资料提取

根据预先制定的纳入排除标准, 由 2 位研究者独立阅读所获文献题目和摘要, 剔除明显不符合纳入标准的文献后, 对可能符合纳入标准的文献阅读全文, 以确定是否符合纳入标准。然后交叉核对纳入试验的结果, 如遇分歧, 通过讨论解决, 对有分歧而难以确定的问题由第 3 方判断。对符合纳入标准的 RCTs 进行资料提取, 由 2 位研究人员独立地进行资料提取, 填写资料提取表格, 并交叉核对提取的资料, 缺乏资料的文献, 通过电话或信件与作者联系予以补充。填写资料提取表格。提取资料包括:①作者信息、出版年限、样本量; ②试验的基本情况; ③反应研究质量的指标; ④结局测量指标等。

### 1.4 文献质量评价

按照 Cochrane handbook 5.0 手册提供的评价条目并结合本研究特点进行质量评价:①随机方法; ②分配隐藏; ③盲法; ④结果数据的完整性(失访和退出); ⑤选择性结果报告偏倚; ⑥其他偏倚来源。

### 1.5 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1 版软件进行 Meta 分析, 按照 Meta 分析要求整理文献数据。计数资料采用相对危险度(risk ratio, *RR*)或优势比(odds ratio, *OR*)为疗效分析统计量, 计量资料采用加权均数差(weighted mean difference, *WMD*)或标准化均数差(standard mean difference, *SMD*)。各效应量均以 95%可信区间(confidence interval, *CI*)表示。对纳入 Meta 分析的研究先进行异质性检验, 一般采用校正检验。如  $P > 0.1$ ,  $I^2 > 50\%$  无统计学异质性采用固定效应模型(fixed effect model, *FEM*); 如  $P < 0.1$ ,  $I^2 > 50\%$  提示存在统计学异质性, 分析异质性的来源, 可采用亚组分析或是敏感性分析, 若无临床异质性可采用随机效应模型(random effect model, *REM*)。如果异质性较大采用描述性分析。同时采用 RevMan 5.1 分析软件绘制森林图和漏斗图。检验水准取  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检出相关文献 521 篇, 通过 EndNote 文献管理软件去

重 115 篇,进一步阅读文题及摘要排除 369 篇,初步纳入文献 37 篇;阅读全文后排除 31 篇,最终纳入 6 个 RCTs,文献[8-13],共 1 899 例患者。检索流程图见图 1。

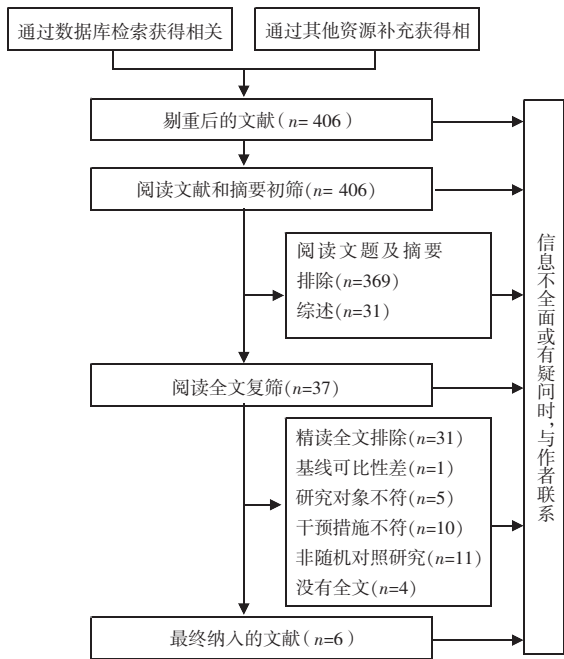


图 1 文献筛选流程及结果

Fig.1 Literature screening process and results

2.2 纳入研究的一般情况和质量评价

文献[9]、[13]是同一研究,报道的是不同时期的结果变量,故 2 个文献均纳入本次研究。文献[8]和文献[12]经 2 位评价者核实发现,其研究的人群中可能存在较大的重叠,但鉴于 2 个文献均能提供有效且不同的结果变量,故均纳入本次研究。纳入研究的样本量为 53~523 例。所有入选的 6 个研究均声明随机分组,文献[10]、[11]为单个设计较好的 RCTs,文献[8]、[12]为日本多中心 RCTs,文献[9]、[13]国际多中心 RCTs。其中研究[10]没有用到计算机产生随机序列;2 个研究未说明分配隐藏情况;本系统评价只要求对结果测量者设盲,但纳入的 6 个 RCTs 都未说明盲法情况;纳入的 4 个研究资料完整性较好。在 D2 术式和 D3 术式组,除文献[10]未详细报道肿瘤浸润深度和淋巴结状态的情况,病人的基线资料(年龄,性别,肿瘤浸润深度,淋巴结状态)基本上无统计学差异。选择报告偏倚在纳入的研究中未作详细报道。只有文献[8]描述了失访,在随访 1 年多失访了 2 例。文献[8]、[11]在结果分析中使用了意向性分析(intention to treat,ITT)分析。其中文献[9]、[13]质量最高,质量评价为 A 级。本文将纳入的 RCTs 基本信息总结归纳于表 1,质量评价见表 2。

2.3 统计结果分析

2.3.1 围手术期病死率 有 4 个研究(文献 10~13)报道了围手术期病死率,共 1 107 例患者,D2 术式组 564 例,D3 术式组 543 例。Meta 分析结果提示 D2 术式组与 D3 术式组在围手术期病死率方面的差异没有统计学意义,合并  $OR=1.01$ ,  $95\%CI=0.44\sim2.32$ 。4 个研究同质性较好( $P=0.300$ ,  $I^2=18\%$ ),合

表 1 纳入文献的基本特征

Tab.1 Basic characteristics of included literature

| 纳入研究                          | 国家  | 性别(男/女)       | 中位年龄(岁)          | 病例数(n)     | 平均随访时间(月)   |
|-------------------------------|-----|---------------|------------------|------------|-------------|
| Sasako 2008 <sup>[8]</sup>    | 日本  | D2 术式(176/87) | D2 术式[60(25~75)] | D2 术式(263) | D2 术式(67.0) |
|                               |     | D3 术式(183/77) | D3 术式[61(27~75)] | D3 术式(260) | D3 术式(68.0) |
| Yonemura 2008 <sup>[9]</sup>  | 多中心 | D2 术式(84/44)  | D2 术式(63.8±9.7)  | D2 术式(135) | D2 术式(未表述)  |
|                               |     | D3 术式(86/42)  | D3 术式(62.5±10.2) | D3 术式(134) | D3 术式(未表述)  |
| 姜波健 2000 <sup>[10]</sup>      | 中国  | D2 术式(19/13)  | D2 术式[61(46~83)] | D2 术式(32)  | D2 术式(16.8) |
|                               |     | D3 术式(11/10)  | D3 术式[65(34~84)] | D3 术式(21)  | D3 术式(16.8) |
| Kulig 2007 <sup>[11]</sup>    | 波兰  | D2 术式(85/56)  | D2 术式[56(31~81)] | D2 术式(141) | D2 术式(未表述)  |
|                               |     | D3 术式(83/51)  | D3 术式[54(34~77)] | D3 术式(134) | D3 术式(未表述)  |
| Sano 2004 <sup>[12]</sup>     | 日本  | D2 术式(176/87) | D2 术式[60(25~75)] | D2 术式(263) | D2 术式(67.0) |
|                               |     | D3 术式(182/78) | D3 术式[61(27~75)] | D3 术式(260) | D3 术式(68.0) |
| Yonemura 2006 <sup>[13]</sup> | 多中心 | D2 术式(90/45)  | D2 术式(63.8±9.7)  | D2 术式(128) | D2 术式(未表述)  |
|                               |     | D3 术式(91/43)  | D3 术式(62.5±10.2) | D3 术式(128) | D3 术式(未表述)  |

表 2 方法学质量评价结果

Tab.2 Methodological quality evaluation results

| 纳入研究                          | 随机方法 | 分配隐藏 | 盲法  | 结局数据的完整性 | 选择性报告研究偏倚 | 其他偏倚     |         |       |
|-------------------------------|------|------|-----|----------|-----------|----------|---------|-------|
|                               |      |      |     |          |           | 是否提前终止实验 | 是否有基金支持 | 基线可比性 |
| Sasako 2008 <sup>[8]</sup>    | 是    | 是    | 不清楚 | 是        | 不清楚       | 否        | 是       | 好     |
| Yonemura 2008 <sup>[9]</sup>  | 是    | 是    | 不清楚 | 是        | 不清楚       | 否        | 是       | 好     |
| 姜波健 2000 <sup>[10]</sup>      | 不清楚  | 不清楚  | 不清楚 | 是        | 不清楚       | 否        | 是       | 好     |
| Kulig 2007 <sup>[11]</sup>    | 是    | 不清楚  | 不清楚 | 是        | 不清楚       | 否        | 是       | 好     |
| Sano 2004 <sup>[12]</sup>     | 是    | 是    | 不清楚 | 是        | 不清楚       | 否        | 是       | 好     |
| Yonemura 2006 <sup>[13]</sup> | 是    | 是    | 不清楚 | 是        | 不清楚       | 否        | 是       | 好     |

并统计量采用 FEM, 合并效应量检验  $Z=0.02, P=0.980$  (图 2)。

2.3.2 术后总并发症 有 4 个研究 (文献 10~13) 报道了术后总并发症发病率, 共 1 107 例, D2 术式组 564 例, D3 术式组 543 例。Meta 分析结果提示 D2 术式组与 D3 术式组在全部发病率方面的差异没有统计学意义, 合并  $OR=1.53, 95\%CI=0.81\sim2.89$ 。纳入研究存在异质性 ( $P=0.007, I^2=75\%$ ), 合并统计量采用 REM, 合并效应量检验  $Z=1.31, P=0.190$  (图 3)。

2.3.3 手术相关并发症 对 4 个研究 (文献 10~13) 的术后相关并发症进行 Meta 分析结果显示: D3 术式组比 D2 术式组术后顽固性腹泻发生率、淋巴瘘发生率小且差异有统计学意义; D3 术式组比 D2 术式组胰瘘发生率、术后出血发生率、二次手术发生率、腹腔脓肿发生率高, 差异没有统计学意义; D3 术式组比 D2 术式组吻合口瘘发生率、伤口感染发生率小, 差异没有统计学意义; 肺部感染发生率 D3 术式组比 D2 术式组大, 差异有统计学意义; 肠梗阻发生率相同 (表 3)。

### 2.3.4 手术创伤程度

2.3.4.1 手术时间 有 2 个研究 (文献 8 和文献 10) 报道了手术时间, 共 322 例, D2 术式组 167 例, D3 术式组 155 例。Meta 分析结果提示 D2 术式组与 D3 术式组在术后手术时间方面的差异有统计学意义, 合并  $WMD=-154.86 \text{ min}, 95\%CI=1.04\sim4.18$ 。纳入研究存在异质性 ( $P=0.000, I^2=98\%$ ), 合并统计量采用 REM, 合并效应量检验  $Z=2.66, P=0.008$ , 其合并后  $95\%CI$  在无效竖线左侧, 故认为 D3 术式组比 D2 术式组手术时间长 (表 4)。

2.3.4.2 术中失血量 只有 1 个研究 (文献 12) 报道了术中失血量, 共 256 例患者, D2 术式组 128 例, D3 术式组 128 例。Meta 分析结果提示 D2 术式组与 D3 术式组间在术中失血量方面有统计学差异  $MD=301 \text{ ml}, 95\%CI=151.55\sim450.45$ , 说明 D3 术式组术中失血量更大 (表 4)。

2.3.4.3 术中输平均失血量 有 2 个研究 (文献 10 和文献 12)

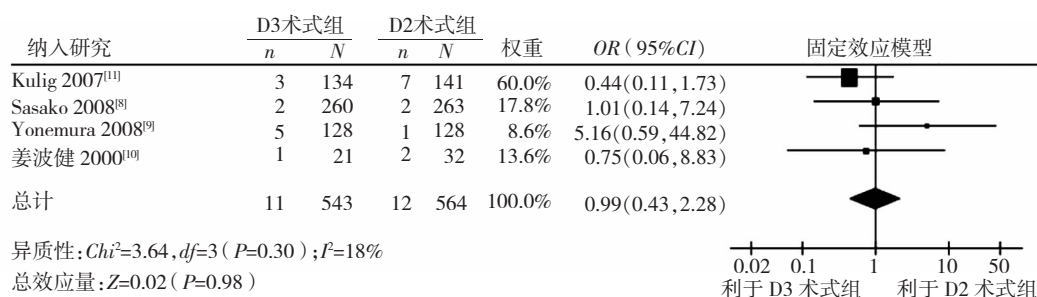


图 2 D2 术式组与 D3 术式组围手术期死亡率的 Meta 分析

Fig.2 Meta analysis of perioperative mortality of D2 and D3

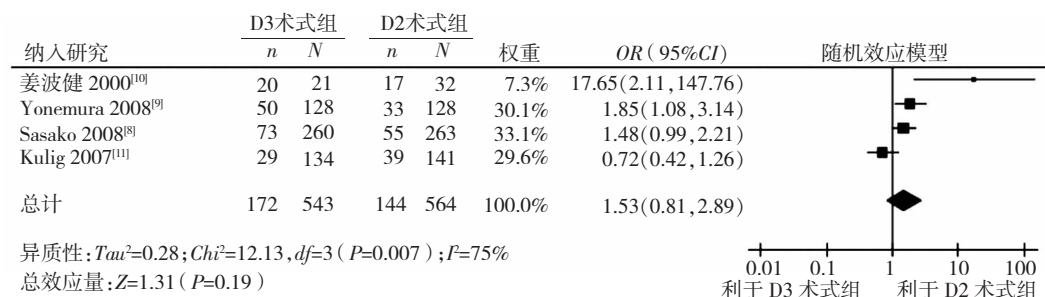


图 3 D2 术式组与 D3 术式组术后总并发症发病率的 Meta 分析

Fig.3 Meta analysis of incidences of overall postoperative complications of D2 and D3

表 3 术后相关并发症的 Meta 分析结果

Tab.3 Meta analysis results of associated postoperative complications

| 并发症   | 合并文献         | 合并病例数 (n)               | 统计方法           | 合并效应              | 异质性检验               | P 值                |
|-------|--------------|-------------------------|----------------|-------------------|---------------------|--------------------|
| 吻合口瘘  | [10~13]      | D2 术式 (564) D3 术式 (543) | OR (固定), 95%CI | 1.40 (0.88, 2.42) | $P=0.950, I^2=0\%$  | 0.240              |
| 胰瘘    | [10~13]      | D2 术式 (564) D3 术式 (543) | OR (固定), 95%CI | 0.76 (0.45, 1.28) | $P=0.560, I^2=0\%$  | 0.500              |
| 肺部感染  | [10, 12, 13] | D2 术式 (423) D3 术式 (409) | OR (固定), 95%CI | 3.71 (1.43, 9.61) | $P=0.600, I^2=0\%$  | 0.007 <sup>a</sup> |
| 术后出血  | [10~12]      | D2 术式 (301) D3 术式 (283) | OR (固定), 95%CI | 0.59 (0.17, 2.02) | $P=0.630, I^2=0\%$  | 0.400              |
| 二次手术  | [11~13]      | D2 术式 (529) D3 术式 (522) | OR (固定), 95%CI | 0.84 (0.46, 1.52) | $P=0.270, I^2=24\%$ | 0.570              |
| 腹腔脓肿  | [11~13]      | D2 术式 (529) D3 术式 (522) | OR (固定), 95%CI | 0.62 (0.36, 1.05) | $P=0.140, I^2=49\%$ | 0.080              |
| 顽固性腹泻 | [10~13]      | D2 术式 (295) D3 术式 (281) | OR (固定), 95%CI | 0.11 (0.01, 0.90) | $P=0.800, I^2=0\%$  | 0.040 <sup>a</sup> |
| 术后淋巴瘘 | [10~13]      | D2 术式 (295) D3 术式 (281) | OR (固定), 95%CI | 0.06 (0.01, 0.50) | $P=0.640, I^2=0\%$  | 0.009 <sup>a</sup> |
| 术后肠梗阻 | [11~12]      | D2 术式 (269) D3 术式 (262) | OR (固定), 95%CI | 0.97 (0.28, 3.39) | $P=0.220, I^2=33\%$ | 0.960              |
| 伤口感染  | [11~12]      | D2 术式 (269) D3 术式 (262) | OR (固定), 95%CI | 1.19 (0.47, 3.02) | $P=0.190, I^2=41\%$ | 0.710              |

注: a, 差异有统计学意义

表 4 手术创伤程度的 Meta 分析

Tab.4 Meta analysis of surgical trauma degree

| 手术创伤    | 合并文献     | 合并病例数 (n)               | 统计方法            | 合并效应                      | 异质性检验               | P 值                |
|---------|----------|-------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------|--------------------|
| 手术时间    | [10, 12] | D2 术式 (167) D3 术式 (155) | WMD (随机), 95%CI | -154.86(1.04, 4.18)       | $P=0.000, I^2=98\%$ | 0.008 <sup>a</sup> |
| 术中失血量   | [12]     | D2 术式 (128) D3 术式 (128) | WMD (固定), 95%CI | 301.00(151.55, 450.45)    | —                   | 0.000 <sup>a</sup> |
| 术中平均输血量 | [10, 12] | D2 术式 (167) D3 术式 (155) | WMD (随机), 95%CI | -138.47(-379.96, -103.01) | $P=0.000, I^2=99\%$ | 0.260              |
| 平均住院天数  | [10-12]  | D2 术式 (308) D3 术式 (289) | WMD (随机), 95%CI | 1.77(-1.65, 5.15)         | $P=0.060, I^2=65\%$ | 0.310              |

注: a, 差异有统计学意义; —, 没有数据

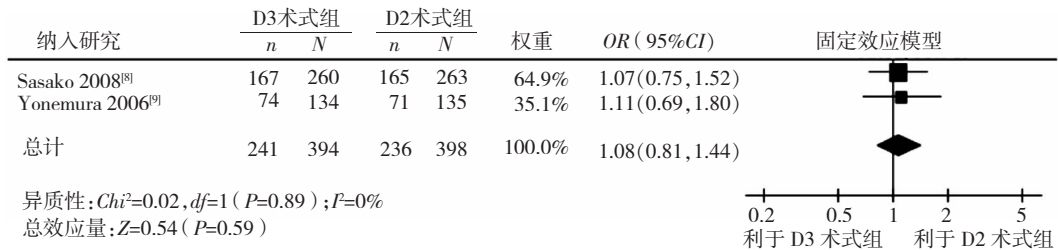


图 4 D2 术式组与 D3 术式组 5 年生存率比较的 Meta 分析

Fig.4 Meta analysis of 5-year survival rate of D2 and D3

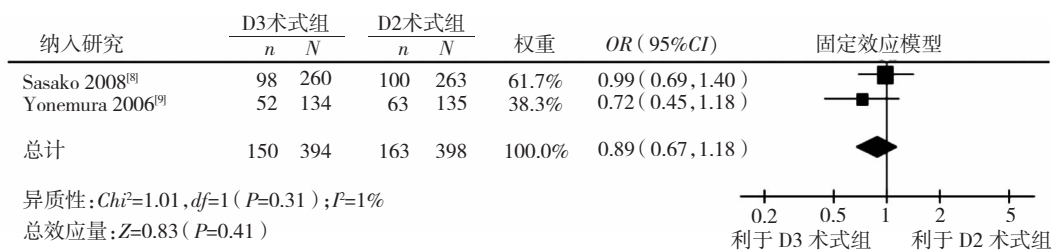


图 5 D2 术式组与 D3 术式组复发率比较的 Meta 分析

Fig.5 Meta analysis of recurrence rate of D2 and D3

报道了术中输平均出血量, 共 322 例, D2 术式组 167 例, D3 术式组 155 例。Meta 分析结果提示 D2 术式组与 D3 术式组在术中输平均出血量方面的差异没有统计学意义, 合并  $WMD = -138.47 \text{ ml}, 95\%CI = -379.96 \sim -103.01$ 。纳入研究存在异质性 ( $P=0.000, I^2=94\%$ ), 合并统计量采用 REM, 合并效应量检验  $Z=1.12, P=0.260$  (表 4)。

2.3.4.4 术后平均住院天数 有 3 个研究 (文献 10~12) 报道了术后平均住院天数, 共 597 例, D2 术式组 308 例, D3 术式组 289 例。Meta 分析结果提示 D2 术式组与 D3 术式组在术后平均住院天数方面的差异有统计学意义, 合并  $WMD=2.61 \text{ d}, 95\%CI=1.04 \sim 4.18$ 。2 个研究同质性较好 ( $P=0.060, I^2=65\%$ ), 合并统计量采用 FEM, 合并效应量检验  $Z=3.27, P=0.001$ , 其合并后  $95\%CI$  落在无效竖线右侧, 故认为 D2 术式组比 D3 术式组术后平均住院天数少 (表 4)。

2.3.5 5 年生存率 有 2 个研究 (文献 8 和文献 9) 报道了术后 5 年生存率, 共 792 例, D2 术式组 397 例, D3 术式组 395 例。Meta 分析结果提示 D2 术式组与 D3 术式组在 5 年生存率方面的差异没有统计学意义, 合并  $OR=1.08, 95\%CI=0.81 \sim 1.44$ 。纳入研究同质性较好 ( $P=0.890, I^2=0\%$ ), 合并统计量采用 FEM, 合并效应量检验  $Z=0.54, P=0.590$ 。说明 D3 术式未能提高胃癌患者术后的 5 年生存率 (图 4)。

2.3.6 复发率 有 2 个研究 (文献 8 和文献 9) 报道了术后复发率, 共 792 例, D2 术式组 397 例, D3 术式组 395 例。

Meta 分析结果提示 D2 术式组与 D3 术式组在复发率方面的差异没有统计学意义, 合并  $OR=0.89, 95\%CI=0.67 \sim 1.81$ 。纳入研究同质性较好 ( $P=0.310, I^2=1\%$ ), 合并统计量采用 FEM, 合并效应量检验  $Z=0.83, P=0.410$ 。说明 D3 术式未能提高胃癌患者术后的复发率 (图 5)。

#### 2.4 发表偏倚

因纳入研究的数目太少, 本系统评价未采用漏斗图评价发表偏倚。

### 3 讨论

#### 3.1 安全性分析

长期以来, 胃癌根治术中淋巴结清扫范围一直是东西方学者争论的焦点<sup>[7-9]</sup>。有研究表明: 在胃癌根治术中清扫的淋巴结范围与生存受益呈正相关<sup>[14-15]</sup>。另有研究却表明淋巴结清扫的范围越大, 破坏了免疫屏障且手术风险更大, 患者并不能从其中受益, 故不提倡行广泛的淋巴结清扫术<sup>[16]</sup>。D3 术式能否使进展期胃癌患者生存受益尚无定论, 为了比较 D3 术式与 D2 术式治疗胃癌的安全性和有效性, 因此本文采用 Meta 分析的方法对其进行定量评价。本

研究共纳入 6 篇 RCTs, Meta 分析结果显示, 与 D2 术式相比, D3 术式并不能提高胃癌患者的 5 年总生存率、减低其复发率; 但 D3 术式手术时间更长、术中失血量更大; 2 种术式在平均住院天数和术中平均输血量方面无差异。鉴于本研究纳入研究数量较少、样本量小, 尚需高质量大样本的研究进一步证实。

纳入的 6 篇研究, 只有 4 篇研究报道了围手术期病死率和术后并发症。Meta 分析显示 D3 术式和 D2 术式在围手术期病死率和术后总并发症方面差异无统计学意义, 但 D3 术式组淋巴瘘、顽固性腹泻的发生率较高, 这主要是因为 D3 术式的侵袭性甚大, 尤其后腹膜广泛剥离损伤了淋巴管及腹腔神经丛<sup>[10]</sup>。Meta 分析结果表明 D2 术式组的肺部感染发生率比 D3 术式组的大, 差异有统计学意义, 这可能与外科医生的操作及各个国家的治疗策略不同有关, 加之纳入研究的样本量小有关, 这在一定程度上影响了本研究的内在真实性。这与国内外的多数研究结果<sup>[10-11, 13, 17]</sup>致。提示 D3 术式虽然难度较大, 但仍是可行的。

纳入的 6 篇研究, 只有 2 篇研究提供报道了 5 年生存率和术后复发率。Meta 分析结果显示: 与 D2 术式相比, D3 术式对进展期胃癌患者的 5 年总生存率和复发率无影响。鉴于进展期胃癌患者的预后与肿瘤分期关系密切, 笔者根据肿瘤浆膜受浸润情况进行亚组分析, 纳入的研究中仅有 1 篇研究报道了相关的数据, Meta 分析结果提示, 两术式在浆膜阴性亚组间差异有统计学意义, 提示 D3 术式提高了浆膜阴性胃癌患者术后的 5 年生存率; 但对于浆膜阳性亚组间差异也有统计学意义, 提示 D3 术式降低了浆膜阳性进展期胃癌患者术后的 5 年总生存率 (图 3), 但样本量较少, 尚需其他研究进一步证实。本研究纳入的研究多为多中心 RCTs, 受制于外科医生的学习曲线, 医生手术操作水平存在差异, 是否能做到标准的 D3 术式尚需考证; 因此, 本研究 Meta 分析结论尚需大样本设计更严谨的多中心 RCTs 进一步证实。

本研究 Meta 分析结果还提示: D3 术式组手术时间更长、术中失血量更大, 差异均有统计学意义, 但 2 种术式在平均住院时间和术中平均输血量方面差异无统计学意义。该结果与 Slim 和 Vons<sup>[18]</sup> Meta 分析结果不一致, 2 种术式在手术时间方面差异有统计学意义。临床实践中 D3 术式在手术时间方面较 D2 术式更为复杂, 清扫的范围更大, 理论上讲其给患者带来的创伤也会更大, 因此该结论较为可靠。

### 3.2 纳入研究的局限性

本文的局限性有: ①本研究纳入的 6 篇 RCTs, 只有 2 篇 RCTs<sup>[8, 13]</sup>报道了隐藏分组, 因此选择性偏

倚的可能性大; 纳入研究均未报道是否实施盲法, 由于外科手术本身的原因, 外科手术很难对术者和患者做到盲法, 测量偏倚和实施偏倚的可能性很大。②姜波健等学者的研究<sup>[10]</sup>只提及随机但未描述具体的随机方法, 文献质量较低。而 Sasako 等<sup>[8]</sup>、Yonemura 等<sup>[9]</sup>、Kulig 等<sup>[11]</sup>、Sano 等<sup>[12]</sup>、Yonemura 等<sup>[13]</sup>都描述了具体的随机方法、随访时间较长, 实际质量较高, 论证强度高。这在一定程度上影响了本研究结论的稳定性。③部分术后并发症缺乏统一标准, 在部分测量指标方面纳入研究间存在统计学异质性, 故采用 REM 分析, 可能会影响结果的稳定性。④在手术的质量控制方面存在差异, 这可能造成实施偏倚。⑤纳入的研究均来自亚洲国家, 这只代表了亚洲国家的经验, 因此本研究结论尚需来自其他国家和地区的研究进一步证实。

## 参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Shin H R, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. Int J Cancer, 2011, 127(12): 2893-2917.
- [2] 邹小农, 孙喜斌, 陈万青, 等. 2003-2007 年中国胃癌发病与死亡情况分析[J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 109-114.
- [3] Zou X N, Sun X B, Chen W Q, et al. Analysis of incidence and mortality of stomach cancer in China from 2003 to 2007[J]. Tumor, 2012, 32(2): 109-114.
- [4] Zhang M, Zhu G, Ma Y, et al. Comparison of four staging systems of lymph node metastasis in gastric cancer[J]. World J Surg, 2009, 33(11): 2383-2388.
- [5] Bilici A, Seker M, Ustaalioglu B B, et al. Determining of metastatic lymph node ratio in patients who underwent D2 dissection for gastric cancer[J]. Med Oncol, 2009, 27(3): 975-984.
- [6] Sant M, Allemani C, Santaquilani M, et al. EURO-CARE-4. survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. results and commentary[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(6): 931-991.
- [7] Kamangar F, Dores G M, Anderson W F, et al. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(14): 2137-2150.
- [8] Yonemura Y, Segawa M, Matsumoto H, et al. Surgical results of performing R4 gastrectomy for gastric cancer located in the upper third of the stomach[J]. Surg Today, 1994, 24(6): 488-493.
- [9] Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 359(5): 453-462.
- [10] Yonemura Y, Wu C C, Fukushima N, et al. Randomized clinical trial of D2 and extended paraaortic lymphadenectomy in patients with gastric cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2008, 13(2): 132-137.
- [11] 姜波健, 高友福, 孙荣勋, 等. 进展期胃癌腹主动脉旁淋巴结廓清术的临床研究[J]. 中国普通外科杂志, 2000, 9(4): 292-294.
- [12] Jiang P J, Gao Y F, Sun R X, et al. Clinical study on the dissection of lymph nodes around abdominal aortic artery advanced gastric cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2000, 9(4): 292-294.

## Meta分析

DOI: 10.11699/cyxb20131216

系统评价输尿管镜碎石术联合阻石网篮治疗  
上段输尿管结石的价值

唐国强, 李茂生, 钱源江, 张思洲, 雷 鹏, 杨时来, 张唯力

(重庆医科大学附属第二医院泌尿外科, 重庆 400010)

**【摘要】目的:**系统评价输尿管镜碎石术联合阻石网篮治疗输尿管上段结石的有效性及安全性。**方法:**计算机检索 PubMed、Cochrane library、EMBASE、万方、中国知网全文数据库(CNKI)在线数据库, 纳入输尿管镜下碎石术(ureteroscopic lithotripsy, URL)联合 NTrap 治疗上段输尿管结石的随机对照研究及病例对照研究, 文献的方法学质量评价及相关数据的提取由 2 名评价员独立完成, 采用 RevMan 5.0 软件对终点数据进行分析。**结果:**共纳入 2 个随机对照研究及 2 个病例对照研究, 共 682 例。Meta 分析结果表明, URL 联合阻石网篮较单独使用 URL 治疗输尿管上段结石的结石清除率明显提高 ( $OR=4.28, 95\%CI=2.51\sim7.28, P=0.000$ ), 结石移位率及辅助碎石率明显降低 ( $OR=0.09, 95\%CI=0.01\sim0.62, P=0.010; OR=0.18, 95\%CI=0.05\sim0.67, P=0.010$ ), 平均手术时间差异无统计学意义 ( $WMD=-0.09, 95\%CI=-10.25\sim10.06, P=0.990$ )。**结论:**URL 联合阻石网篮治疗输尿管上段结石能明显提高结石清除率, 有效降低结石移位率及辅助碎石率。

**【关键词】**阻石网篮; 输尿管结石; 输尿管镜碎石术; Meta 分析

**【中国图书分类法分类号】**R693

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2012-09-28

Value of ureteroscopic lithotripsy combined with ntrap in treatment of upper  
urethral calculi: a Meta analysis

TANG Guoqiang, LI Maosheng, QIAN Yuanjiang, ZHANG Sizhou, LEI Peng, YANG Shilai, ZHANG Weili

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

**【Abstract】Objective:** To systematically review the effectiveness and safety of ureteroscopic lithotripsy combined with ntrap for upper urethral calculi. **Methods:** All randomized clinical trials and case-controlled studies of ntrap during ureteroscopic lithotripsy (URL) for upper urethral calculi were identified with PubMed, Cochrane Librily, Embase, WangFang and CNKI. Quality assessments of literatures and data extraction were independently performed by two reviewers. Meta analysis was performed with Revman 5.0. **Results:** Two randomized trails and 2 case-controlled studies involving 682 patients were collected. Meta-analysis demonstrated that: ntrap group

**作者介绍:**唐国强, Email: tangguoqiang\_19@sina.com,

研究方向: 前列腺疾病与泌尿系结石。

**通信作者:**张唯力, Email: 66zwl@sina.com。

[11] Kulig J, Popiela T, Kolodziejczyk P, et al. Standard D2 versus extended D2 (D2+) lymphadenectomy for gastric cancer: an interim safety analysis of a multicenter, randomized, clinical trial[J]. Am J Surg, 2007, 193(1): 10-15.

[12] Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy—Japan Clinical Oncology Group study 9501[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(14): 2767-2773.

[13] Yonemura Y, Wu C C, Fukushima N, et al. Operative morbidity and mortality after D2 and D4 extended dissection for advanced gastric cancer: a prospective randomized trial conducted by Asian surgeons[J]. Hepatogastroenterology, 2006, 53(69): 389-394.

[14] Biffi R, Botteri E, Cenciarelli S, et al. Impact on survival of the number of lymph nodes removed in patients with node-negative gastric

cancer submitted to extended lymph node dissection[J]. Eur J Surg Oncol, 2011, 37(4): 305-311.

[15] Reis E, Kama N A, Doganay M, et al. Long-term survival is improved by an extended lymph node dissection in potentially curable gastric cancer[J]. Hepatogastroenterology, 2002, 49(46): 1167-1171.

[16] Park S S, Park J M, Kim J H, et al. Prognostic factors for patients with node-negative gastric cancer: can extended lymph node dissection have a survival benefit? [J]. J Surg Oncol, 2006, 94(1): 16-20.

[17] Maeta M, Yamashiro H, Saito H, et al. A prospective pilot study of extended (D3) and superextended para-aortic lymphadenectomy (D4) in patients with T3 or T4 gastric cancer managed by total gastrectomy [J]. Surgery, 1999, 125(3): 325-331.

[18] Slim K, Vons C. An evidence-based medicine review of lymphadenectomy extent for gastric cancer[J]. Am J Surg, 2009, 198(4): 580.

(责任编辑: 唐秋姗)