

# 恶性梗阻性黄疸术前减黄利弊的系统评价

徐晨 夏金堂 徐波 蔡文松 赖越元 伍兆锋

**【摘要】目的** 系统评价恶性梗阻性黄疸患者术前行胆道引流(preoperative biliary drainage, PBD)的利弊。**方法** 计算机检索 Cochrane Library、PubMed、EMBASE、中国生物医学文献数据库等数据库,并辅以手工检索,截止到2010年6月。对纳入的随机对照试验用 RevMan5.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 纳入7个随机对照试验,Meta 分析结果显示:与对照组比较,PBD 组术后死亡率( $P=0.88$ )和总并发症发生率( $P=0.66$ )的差异无统计学意义;采用经皮肝穿胆道引流(PTBD)( $OR=0.49, 95\% CI=0.31\sim 0.79, P=0.003$ )、引流前血清总胆红素  $> 200 \mu\text{mol/L}$ ( $OR=0.56, 95\% CI=0.37\sim 0.84, P=0.006$ )、引流时间小于4周( $OR=0.60, 95\% CI=0.39\sim 0.93, P=0.020$ )的患者术后并发症发生率降低。**结论** 选择合适的病例,采取合适的引流方式,控制合适的引流时间,术前减黄可降低恶性梗阻性黄疸患者术后并发症发生率,但不能降低术后死亡率和总并发症发生率。

**【关键词】** 梗阻性黄疸; 术前胆道引流; Meta 分析; 系统评价

**Effectiveness of preoperative biliary drainage for malignant obstructive jaundice: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials** XU Chen, XIA Jin-tang, XU Bo, CAI Wen-song, LAI Yue-yuan, WU Zhao-feng. Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Guangzhou First Municipal People's Hospital, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510180, China  
Corresponding author: XIA Jin-tang, Email: xuchen0810@163.com

**【Abstract】 Objective** To determine the benefits and harms of preoperative biliary drainage (PBD) in malignant obstructive jaundice. **Methods** The Cochrane Library, PubMed, EMBASE, Chinese Biomedical Literature Database were searched up to June 2010 added with handsearching and other retrievals. The Cochrane Collaboration's RevMan 5.0 was used for Meta-analyses. **Results** Seven RCTs were included. Meta-analyses showed no significant difference of mortality ( $P=0.88$ ) and overall morbidity ( $P=0.66$ ) between PBD group and controlled group. Lower postoperative morbidity was found in percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) group( $OR=0.49, 95\% CI=0.31\sim 0.79, P=0.003$ ), the patients with high bilirubinemia (serum total bilirubin  $> 200 \mu\text{mol/L}$ )( $OR=0.56, 95\% CI=0.37\sim 0.84, P=0.006$ ) and PBD less than 4 weeks ( $OR=0.60, 95\% CI=0.39\sim 0.93, P=0.02$ ) significantly. **Conclusions** Selecting the appropriate cases, taking appropriate drainage way, controlling proper drainage time, PBD could decrease postoperative morbidity of malignant obstructive jaundice but has no significant beneficial effect on mortality and overall morbidity.

**【Key words】** Obstructive jaundice; Preoperative biliary drainage; Meta-analyses; Systematic review

恶性梗阻性黄疸是指由恶性肿瘤侵犯或压迫肝外胆道引起的胆汁排出受阻。此类术式操作复杂、创伤大,其中胰十二指肠切除术的术后死亡率可达3%~5%,并发症发生率更是高达40%~60%<sup>[1]</sup>,常见的术后并发症有吻合口漏、出血、感染、败血症、伤口愈合不良等。早在1935年,A.O. Whipple 已经确认黄疸会增加手术患者的风险,并且第一个提出了通过胆囊胃吻合术减黄后实施胰十二指肠切除术的分阶段手术观点<sup>[2]</sup>。20世纪70年代,Nakayama 等<sup>[3]</sup>、Gundry 等<sup>[4]</sup>的临床研究均对恶性梗阻性黄疸术前减黄予以肯定。到了20世纪80年代,术前减黄受到质疑<sup>[5-8]</sup>,2002年 Sewnath 等<sup>[9]</sup>研究总结了1966~2001年间关于黄疸患者术前减黄利弊的回顾性和前瞻性研究,得出减黄阶段并发症的发生抵消了术前减黄的优势,所以不应常规进行的结论。近年来,随着以经皮肝穿胆道引流术(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD)为代表的外引流技术和以内镜下逆行胆道引流(endoscopic retrograde biliary drainage, ERBD)为代表的内引流技术的发展,不断有新的相关临床证据产生,本文通过对恶性梗阻性黄疸术前减黄利弊的随机对照试验(RCT)进行系统评价,了解术前

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2011.01.020

作者单位:510180 广州,广州医学院附属广州市第一人民医院肝胆外科

通信作者:夏金堂,Email:xuchen0810@gmail.com

减黄对患者术后死亡率、并发症发生率及总并发症发生率的影响。

## 资料和方法

### 一、文献纳入和排除标准

1. 研究类型:临床随机对照试验(RCT), 无论是否采用盲法或分配隐藏, 不受样本大小和随访时间限制。
2. 研究对象:血清总胆红素(TB)  $> 34 \mu\text{mol/L}$ (显性黄疸)、经 B 超或经皮肝穿刺胆道引流(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD) 或内镜逆行胰胆管造影(encoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)诊断恶性梗阻性黄疸可能性较大者。
3. 干预措施:干预组采取 PTBD 或 ERBD 的方式胆道引流后进行手术, 减黄时间不限, 对照组做好术前准备后直接手术治疗, 其他处理因素两者相同。
4. 测量指标:术后死亡率、总并发症发生率、术后并发症发生率。

### 二、检索策略

通过计算机检索以下数据库: Cochrane Library、PubMed、EMBASE、中国医学文献数据库(CBM), 截止日期均为 2010 年 6 月, 并辅以手工检索, 检索语种不限。英文检索词包括: randomized controlled trial、jaundice、obstructive、Cholestasis、pancreatic neoplasms、bile duct neoplasms、stents、cholangiopancreatography、endoscopic retrograde、preoperative care、drainage; 中文检索词包括: 随机对照试验、梗阻性黄疸、支架、引流。

### 三、文献筛选、资料提取与质量评价

两名评价员独立按照既定的纳入排除标准, 经检索后对所获文献的题目和摘要全面阅读, 以排除明显不符合纳入标准的文献, 对可能符合纳入标准的文献阅读全文, 并最终确定所要纳入的对照试验, 提取数据后进行交叉核对, 如有分歧可通过讨论解决。使用改良的 Jadad 评分法<sup>[10]</sup>评价纳入文献的质量, 包括以下 4 个方面: (1) 随机分组方法是否正确; (2) 是否隐藏分组方案; (3) 是否采用盲法; (4) 是否描述了失访、退出发生情况, 若有失访或退出情况, 是否行意向性分析(ITT)。总得分 1~3 分者为低质量研究, 总得分 4~7 分者为高质量研究。

### 四、资料分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析, 本研究纳入的结果测量指标均为计数资料, 采用 OR 及其 95% CI 为疗效分析统计量。各研究结果间的异质性采用 Q 检验。当研究间有统计学同质性时( $P > 0.1, I^2 < 50%$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 如研究间存在统计学异质性( $P < 0.1, I^2 > 50%$ )时, 采用随机效应模型, 并分析异质性的可能原因, 尝试亚组分析; 如研究间异质性过大, 采用描述性分析。

## 结 果

### 一、纳入试验的特点

最初共检出文献 1271 篇, 经计算机软件去重, 阅读文题和摘要, 排除非随机对照试验或不符合纳入标准的文献 982 篇。进一步阅读全文后, 最终纳入 7 篇文献<sup>[5,6,11-15]</sup>, 纳入研究的一般特征见表 1。

### 二、文献质量评价

纳入文献的方法学质量总体较低, 其中仅 2 篇说明了随机分组的方法(Pitt<sup>[6]</sup>、Van der Gaag<sup>[15]</sup>), 仅 1 篇说明了隐藏分组的方法(Lai<sup>[12]</sup>)。由于干预方式的特殊性, 所有研究均未采用盲法; 3 篇说明了纳入对象失访或退出的原因, 并行意向性分析(Hatfield<sup>[11]</sup>、Pitt<sup>[6]</sup>、Van der Gaag<sup>[15]</sup>); 2 篇说明提前终止试验, 未达到预定受试人

表 1 纳入研究文献的一般情况

第一作者/发表年	研究例数	平均年龄(岁)	恶性黄疸比例(%)	入院 TB( $\mu\text{mol/L}$ )	减黄方法	减黄时间(d)
Hatfield 1982 <sup>[11]</sup>	55	61.8	95	360	PTBD	7~10
McPherson 1984 <sup>[5]</sup>	65	61.8	100	350	PTBD	18
Pitt 1985 <sup>[6]</sup>	75	60.6	77	287.3	PTBD	11
Lai 1994 <sup>[12]</sup>	87	66.4	100	266	ERBD	18
Wig 1999 <sup>[13]</sup>	40	61.8	60	386	PTBD	42.5
田伏洲 2006 <sup>[14]</sup>	183	50	100	279	PTBD	21
Van der Gaag 2010 <sup>[15]</sup>	196	64.7	92	154	ERBD	36.4

数(McPherson<sup>[18]</sup>、Lai<sup>[12]</sup>);所有研究都完整报道了预定结果;所有研究的试验组和对照组基线水平一致。纳入研究质量评价见表2。

表2 纳入研究文献的质量评价(Jadad 评分)

第一作者及发表年	随机分配方法	隐藏分组	盲法	撤出、退出及意向性分析	Jadad 评分
Hatfield 1982 <sup>[11]</sup>	1	1	0	1	3
McPherson 1984 <sup>[5]</sup>	1	1	0	0	2
Pitt 1985 <sup>[6]</sup>	2	1	0	1	4
Lai 1994 <sup>[12]</sup>	1	2	0	0	3
Wig 1999 <sup>[13]</sup>	1	1	0	0	2
田伏洲 2006 <sup>[14]</sup>	1	1	0	0	2
Van der Gaag 2010 <sup>[15]</sup>	2	1	0	1	4

### 三、统计学处理

#### (一)术后死亡率

7个RCT均报告了术后死亡率,研究间未发现异质( $Q=5.04, P=0.54, I^2=0\%$ ),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示  $OR=1.04, 95\% CI=0.64\sim 1.67, P=0.88$ ,见图1。

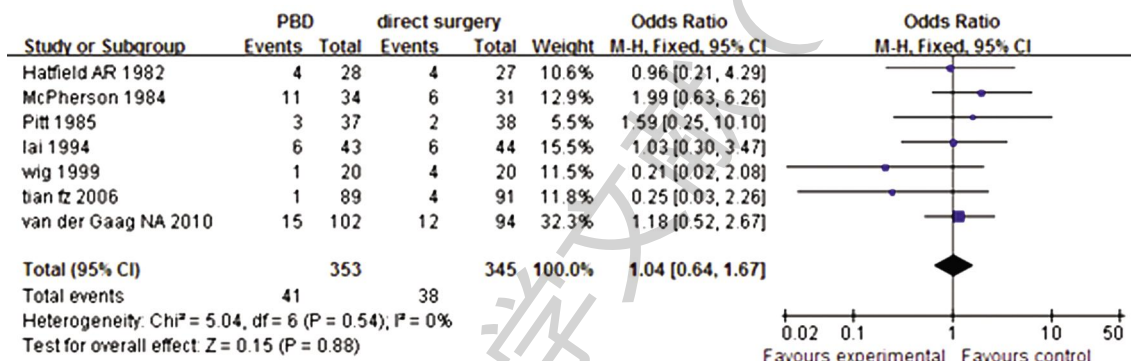


图1 7个RCT术后死亡率的Meta分析

#### (二)围术期总并发症发生率

所有研究均报告了总并发症发生率,研究间存在异质性( $Q=27.72, P=0.0001, I^2=78\%$ ),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示  $OR=1.18, 95\% CI=0.55\sim 2.53, P=0.66$ 。根据引流方式的不同进行亚组分析,结果显示5个以PTBD为主要引流方式的研究间存在异质性( $Q=8.79, P=0.07, I^2=54\%$ ),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示  $OR=0.80, 95\% CI=0.39\sim 1.61, P=0.53$ ;2个以ERBD为主要引流方式的研究间存在异质性( $Q=3.17, P=0.07, I^2=68\%$ ),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示  $OR=2.80, 95\% CI=1.11\sim 7.04, P=0.03$ ,见图2。

#### (三)术后并发症发生率

1. 所有研究均报告了术后并发症发生率,研究间存在异质性( $Q=10.92, P=0.09, I^2=45\%$ ),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示  $OR=0.70, 95\% CI=0.43\sim 1.13, P=0.14$ ,见图3。

2. 根据引流方式的不同进行亚组分析,结果显示5个以PTBD为主要引流方式的研究间未发现异质性( $Q=2.38, P=0.67, I^2=0\%$ ),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示  $OR=0.49, 95\% CI=0.31\sim 0.79, P=0.003$ ;2个以ERBD为主要引流方式的研究间未发现异质性( $Q=1.13, P=0.29, I^2=11\%$ ),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示  $OR=1.26, 95\% CI=0.79\sim 2.03, P=0.33$ ,见图4。

3. 根据引流前黄疸严重程度不同进行亚组分析,结果显示引流前血清总胆红素  $> 200 \mu\text{mol/L}$ 的6个研究间未发现异质性( $Q=3.56, P=0.61, I^2=0\%$ ),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示  $OR=0.56, 95\% CI=0.37\sim 0.84, P=0.006$ ;引流前血清总胆红素  $< 200 \mu\text{mol/L}$ 的1个研究  $OR=1.50, 95\% CI=0.85\sim 2.65, P=0.17$ ,见图5。

4. 根据引流时间的不同进行亚组分析,结果显示引流时间超过4周的研究间存在较大异质性

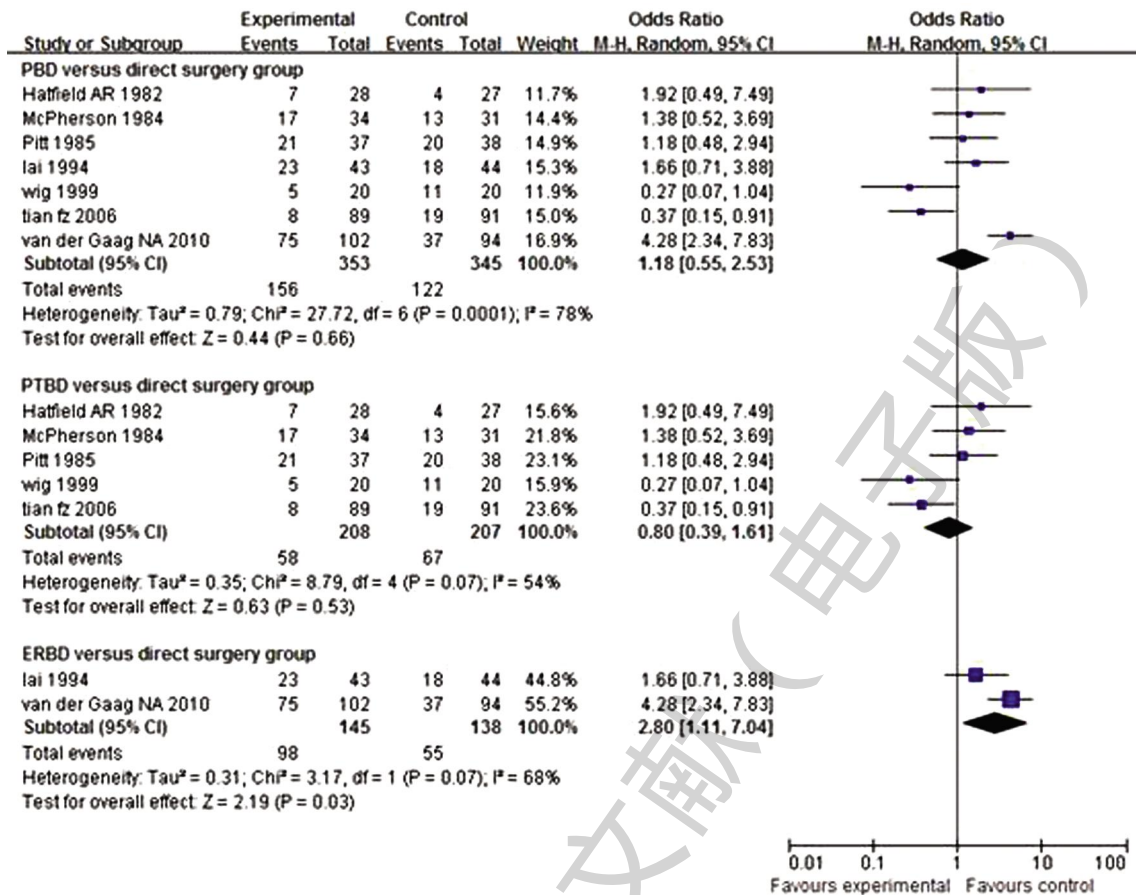


图 2 总并发症发生率的 Meta 分析

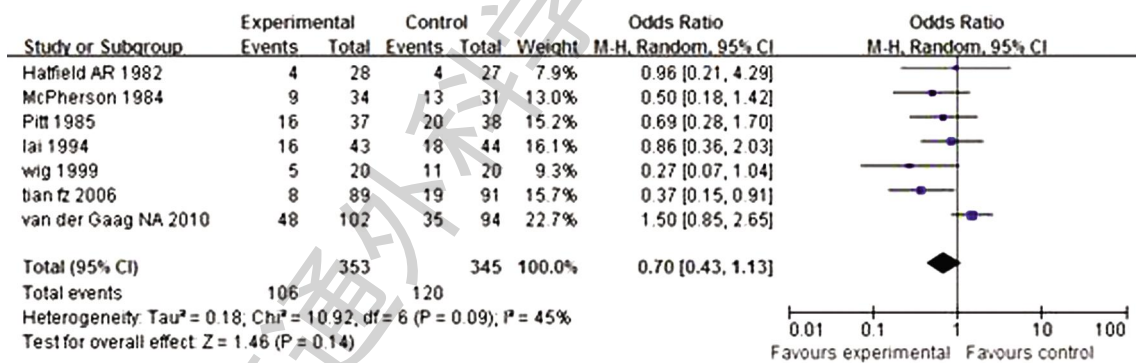


图 3 术后并发症发生率的 Meta 分析: PBD 组与直接手术组的比较

( $P=81\%$ ), 不宜进行 Meta 分析, 仅作一般性统计描述: Wig<sup>[13]</sup>的研究  $OR=0.27, 95\% CI=0.07\sim 1.04$ ; van der Gaag<sup>[15]</sup>的研究  $OR=1.50, 95\% CI=0.85\sim 2.65$ 。引流时间少于 4 周的 5 个研究间未发现异质性 ( $Q=2.32, P=0.68, I^2=0\%$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示  $OR=0.60, 95\% CI=0.39\sim 0.93, P=0.02$ , 见图 6。

## 讨 论

### 一、研究的结论

关于减黄的指征, Van der Gaag<sup>[15]</sup>的研究纳入的对象黄疸程度较轻 ( $TB=154 \mu\text{mol/L}$ ), 结果显示减黄组和对照组的术后并发症发生率无明显差异, 其余 6 个 RCT 纳入对象黄疸程度较重 ( $TB > 200 \mu\text{mol/L}$ ), Meta 分析显示术后并发症发生率显著下降。目前, 大多数学者认为 TB 无明显升高时对机体影响较小, 无需常规术前引流, 国外一般以 TB 高于  $170\sim 200 \mu\text{mol/L}$  作为减黄的标准; 田伏洲等<sup>[16]</sup>认为可用公式: 年龄 (岁)  $\times 3 + TB (\mu\text{mol/L}) > 450$  作为评估是否减黄的标准; 何晓东等<sup>[17]</sup>则将  $TB > 256 \mu\text{mol/L}$ 、胆道梗阻时间  $> 4$  周、血清

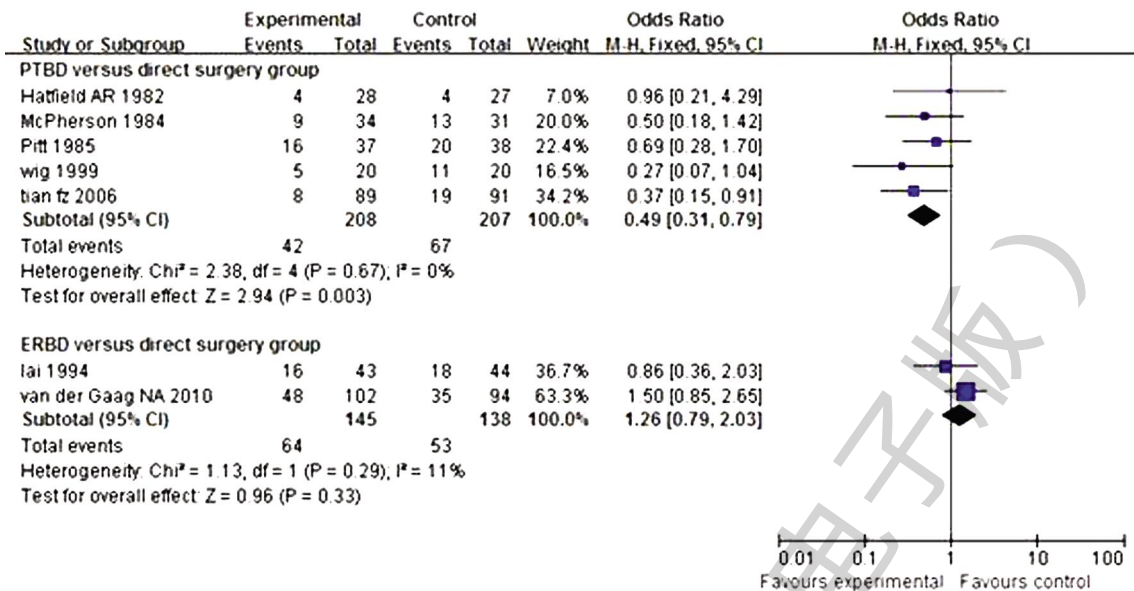


图4 术后并发症的 Meta 分析:PTBD、ERBD 组与直接手术组的比较

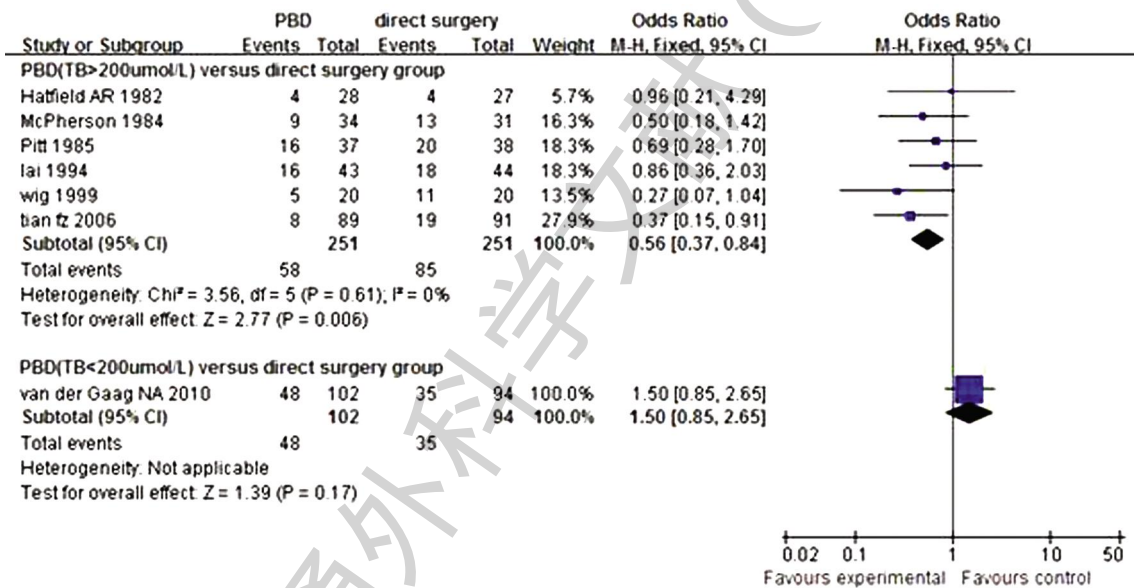


图5 术后并发症的 Meta 分析:按引流前不同黄疸程度分组

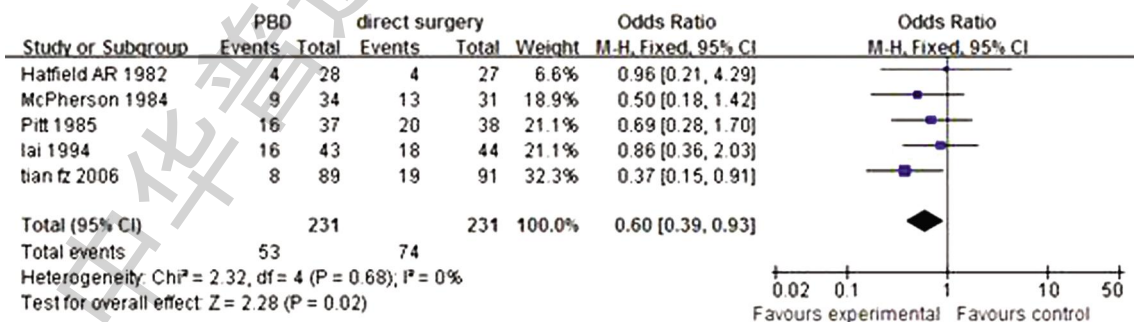


图6 术后并发症的 Meta 分析:减黄少于4周组与直接手术组的比较

白蛋白 < 35 g/L、凝血酶原活动度 < 60%作为术前胆道引流的适应证。我们认为是否术前引流应综合考虑黄疸程度、时间以及患者年龄和一般情况。

关于减黄方式的选择,本研究显示 PTBD 比 ERBD 更具优势,可降低术后并发症发生率。虽然 ERBD 恢

复了正常的胆肠循环,改善了肠道消化吸收功能,减少了体液丢失,但不少文献主张 PTBD 优于 ERBD,因为 PTBD 减黄效果稳定,置管成功率高。Mansfield 等<sup>[18]</sup>报道 70 例病例中 65 例行 PTBD,其中 36 例为 ERBD 失败或引流不畅而加用 PTBD。Lai 等<sup>[12]</sup>认为 ERBD 适于低位胆道梗阻,而不适于肝门胆管梗阻,因后者行 ERBD 需要更专业的操作者,失败率高且易发生胆管炎,Hochwald 等<sup>[19]</sup>发现胆道引流后手术患者中,PTBD 组胆汁细菌阳性率明显较 ERBD 组低;Hemming 等<sup>[20]</sup>也指出 ERBD 可致炎症的肝门炎症,使手术过程困难。因此,我们认为现阶段 PTBD 应该作为常规的术前胆道引流方法。

关于术前减黄的持续时间,Sewnath 等<sup>[9]</sup>的研究认为恶性梗阻性黄疸 PBD 最少 4~6 周,受损的肝功能才能恢复,本文大部分纳入研究的减黄时间不足 4 周,对其行 Meta 分析,结果显示术后并发症发生率降低,说明较短的减黄时间也可改善患者的预后。减黄时间的延长,虽然促进了黄疸相关病理状态的改善,但同时延缓患者接受根治性手术的时机,增加了引流相关并发症的发生率,增加住院时间和医疗费用。田伏洲等<sup>[6]</sup>建议以减黄后连续 2 周 TB 递减 30%以上作为手术指征。我们认为术前减黄的持续时间应取决于患者的全身情况、肝功能的改善程度和手术时机的把握。

综上所述,术前减黄不能降低恶性梗阻性黄疸患者的术后死亡率和总并发症发生率,但在一定减黄指征下选择合适的减黄方式,控制好减黄时间,可以改善患者的预后,减少术后严重并发症的发生率。

## 二、研究的局限性及启示

文献异质性是影响 Meta 分析质量的重要因素,本系统评价纳入研究的异质性相对较大,分析异质性的来源,有助于进一步改进研究工作:①研究纳入对象中恶性黄疸所占的比例不尽相同,未区分高位梗阻和低位梗阻,未区分根治性手术和姑息性手术。②减黄相关并发症和术后并发症的定义和范围在不同的研究中不尽相同,如出血是否包括消化道出血和腹腔出血、吻合口漏是否包括胆漏和胰漏、败血症和胆管炎是否作为并发症之一等,在许多文献未作具体说明,导致最终得出的并发症发生率异质性较大。③黄疸严重程度不同,减黄方式和时间不同,都可能导致减黄效果的不一致,造成结果的异质性较大。在进行亚组分析后,上述异质性显著降低。

早期研究的方法学质量较低,大部分研究未具体说明随机分组方法,极少研究进行隐蔽分组,意味选择偏倚不能被完全排除;而由于干预措施的特殊性,盲法实施困难较大,不可避免地产生测量偏倚和统计偏倚;部分研究报道了纳入对象提前退出,却未说明原因或行意向性分析;纳入研究的测量指标较少,仅为死亡率和并发症发生率等计数资料,缺乏计量资料的比较,仅两个研究报道住院时间(Pitt<sup>[6]</sup>、Van der Gaag<sup>[15]</sup>),仅 1 个研究(Van der Gaag<sup>[15]</sup>)报道住院费用。

在以后的研究中应注意以下几点:①提高 RCT 的实施和报告质量;②统一研究对象的纳入标准、减黄的实施标准、结果的测量标准;③纳入更全面的评价指标,如住院时间、住院费用、生活质量和患者满意程度等。

## 参 考 文 献

- 1 Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, et al. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg*, 2000, 232(6): 786-795.
- 2 Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR, et al. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg*, 1935, 102(4): 763-779.
- 3 Nakayama T, Ikeda A, Okuda K, et al. Percutaneous transhepatic drainage of the biliary tract: technique and results in 104 cases. *Gastroenterology*, 1978, 74(3): 554-559.
- 4 Gundry SR, Strodel WE, Knol JA, et al. Efficacy of preoperative biliary tract decompression in patients with obstructive jaundice. *Arch Surg*, 1984, 119(6): 703-708.
- 5 McPherson GA, Benjamin IS, Hodgson HJ, et al. Pre-operative percutaneous transhepatic biliary drainage: the results of a controlled trial. *Br J Surg*, 1984, 71(5): 371-375.
- 6 Pitt HA, Gomes AS, Lois JF, et al. Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost?. *Ann Surg*, 1985, 201(5): 545-553.
- 7 三浦修,羽生富士夫,今泉俊秀,等.术前减黄处置の功罪.胆と胰,1989,10(3): 561-564.
- 8 沈魁,田雨霖,慈福承,等.恶性梗阻性黄疸术前减黄的利弊和方法.中华外科杂志,1991,29(1): 56-58.
- 9 Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, et al. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg*, 2002, 236(1): 17-27.
- 10 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.
- 11 Hatfield AR, Tobias R, Terblanche J, et al. Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice. A prospective controlled clinical trial. *Lancet*,

- 1982, 2(4): 896-899.
- 12 Lai EC, Mok FP, Fan ST, et al. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. *Br J Surg*, 1994, 81(8): 1195-1198.
  - 13 Wig JD, Kumar H, Suri S, et al. Usefulness of percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with surgical jaundice—a prospective randomised study. *J Assoc Physicians India*, 1999, 47(3): 271-274.
  - 14 田伏洲, 石力, 汤礼军, 等. 胰头癌术前减黄指征的前瞻性研究. *中华外科杂志*, 2006, 44(23): 1614-1616.
  - 15 van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med*, 2010, 362(2): 129-137.
  - 16 田伏洲, 石力, 汤礼军, 等. 对恶性梗阻性黄疸术前减黄指标的再认识(附 28 例临床分析). *中国现代普通外科进展*, 2010, 13(1): 1-4.
  - 17 何晓东, 康维明. 恶性梗阻性黄疸的术前减黄与 II 期手术. *中国医刊*, 2002, 37(12): 14-16.
  - 18 Mansfield SD, Barakat O, Charnley RM, et al. Management of hilar cholangiocarcinoma in the North of England: pathology, treatment, and outcome. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(48): 7625-7630.
  - 19 Hochwald SN, Burke EC, Jamagin WR, et al. Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious complications in proximal cholangiocarcinoma. *Arch Surg*, 1999, 134(3): 261-266.
  - 20 Hemming AW, Reed AI, Fujita S, et al. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*, 2005, 241(5): 699-702.

(收稿日期: 2010-09-29)

(本文编辑: 姚亚楠)

徐晨, 夏金堂, 徐波, 等. 恶性梗阻性黄疸术前减黄利弊的系统评价[J/CD]. *中华普通外科学文献: 电子版*, 2011, 5(1): 68-74.